



ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ:

Θρομβοπενία: Το πρόβλημα, η διαφοροδιάγνωση, η αιτιοπαθογένεια και η θεραπεία

Κλινικά προβλήματα ασθενών με Θρομβοπενία.

Ερωτήματα και απαντήσεις: Σ. Γιγάντες, Χ. Γιατρά



23^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»



Αθήνα, 26 Φεβρουαρίου – 2 Μαρτίου 2018

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

NOVARTIS, JANSSEN ONCOLOGY, ABBVIE,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, MEDTRONIC,
TAKEDA, GENESIS, MSD, PFIZER, AMGEN,
ASTELLAS, GILEAD, AENORASIS, BAXTER,
BIANEX, WINMEDICA, ABBOTT, BIOSEP,
SANOFI, ANGELINI, DEMO, ELPEN,
EDWARDS, ROCHE, RONTIS, SPECIFAR, UCB,
ΥΓΕΙΟΔΥΝΑΜΙΚΗ, MAVROGENIS

Ερ.1

Ασθενής 65 ετών εισάγεται λόγω προσφάτως διαγνωσθείσας HCV.

ΑΕ: Ήπια ικτερική χροιά

Σπληνομεγαλία ± 4 εκ. κάτωθεν του τόξου

Αιμοπετάλια 64.000/ μ l

Παραπέμπεται από το γαστρεντερολόγο για περαιτέρω διερεύνηση του αιτίου της θρομβοπενίας.

Ποιά εξέταση νομίζετε ότι απαιτείται επί του παρόντος;

A) Μελέτη μυελού με οστεομυελική βιοψία και κυτταρογενετικό έλεγχο;

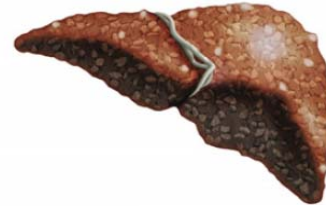
B) Ενδοσκοπικός έλεγχος για κίρσους οισοφάγου;

Γ) Έλεγχος για αντισώματα έναντι αιμοπεταλίων;

Δ) Επίπεδα θρομβοποιητίνης;

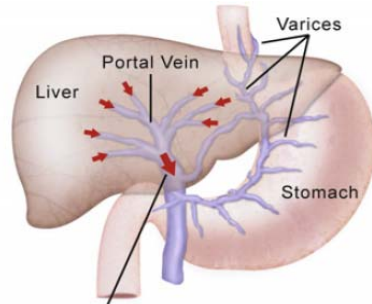
Ε) Όλα τα ανωτέρω;

**Θρομβοπενία σε
Χρόνια Ηπατική Νόσο
Συμπεριλαμβανομένης HCV**



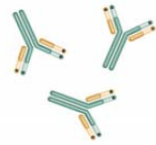
Κίρρωση

Συχνότητα:> 75%

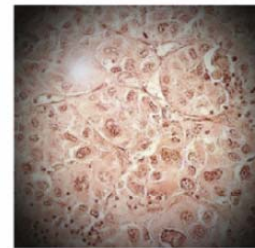


**Πυλαία Υπέρταση
Υπερσπληνισμός**

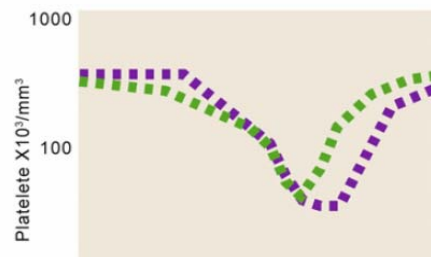
Θρομβοπενία



**Αντι-PLTs
αντισώματα**



**Ηπατοκυτταρικό Ca
Χημειοθεραπεία**



**Καταστολή μυελού από τον ιό
Αντιική θεραπεία**



**Μειωμένα επίπεδα –
Δραστικότητα TPO**

Does This Patient With Liver Disease Have Cirrhosis?

N: 86 studies, meta-analysis,

N: 19,533 pts (4,725 had biopsy-proven cirrhosis)

Physical examination and simple laboratory tests increase the
Likelihood Ratio (L.R) of cirrhosis:

Ascites (LR, 7.2; 95% CI, 2.9-12),

Platelet count $<160 \times 10^3/\mu\text{L}$ (LR, 6.3; 95% CI, 4.3-8.3)

Spider nevi (LR, 4.3; 95% CI 2.4-6.2)

OR combination of simple laboratory tests with the Bonacini cirrhosis discriminant score >7
(LR, 9.4; 95% CI, 2.6-37)

For lowering the L. H the most useful findings are a Lok index <0.2

(a score created from **the platelet count**, serum aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase, and prothrombin international normalized ratio;

LR, 0.09; 95% CI, 0.03-0.31)

platelet count $\geq 160 \times 10^3/\mu\text{L}$ (LR, 0.29; 95% CI, 0.20-0.39)

or the absence of hepatomegaly (LR, 0.37; 95% CI, 0.24-0.51).

**Πρωταρχική σημασία στη παρούσα φάση έχει η συσχέτιση της
θρομβοπενίας με τη βαρύτητα της ΧΗΝ του ασθενούς.**

**Η βαρύτητα της θρομβοπενίας είναι ευθέως ανάλογη με τη
σοβαρότητα της ΧΗΝ και αποτελεί δείκτη βαρύτητας της νόσου**

- > Προχωρημένης ηπατικής κίρρωσης
- > Ηπατικής ατροφίας
- > Πυλαίας υπέρτασης
- > Θεραπευτικής αποτυχίας

Ερ.1

Ασθενής 65 ετών εισάγεται λόγω προσφάτως διαγνωσθείσας HCV.

ΑΕ: Ήπια ικτερική χροιά

Σπληνομεγαλία ± 4 εκ. κάτωθεν του τόξου

Αιμοπετάλια 64.000/ μ l

Παραπέμπεται από το γαστρεντερολόγο για περαιτέρω διερεύνηση του αιτίου της θρομβοπενίας.

Ποιά εξέταση νομίζετε ότι απαιτείται επί του παρόντος;

A) Μελέτη μυελού με οστεομυελική βιοψία και κυτταρογενετικό έλεγχο;

B) Ενδοσκοπικός έλεγχος για κίρσους οισοφάγου;

Γ) Έλεγχος για αντισώματα έναντι αιμοπεταλίων;

Δ) Επίπεδα θρομβοποιητίνης;

Ε) Όλα τα ανωτέρω;

Ερ.2

Για τη διερεύνηση της κίρρωσης απαιτείται βιοψία ήπατος, και ο γαστρεντερολόγος ζητά τη συμβουλή του αιματολόγου. .

Τι θα προτείνετε για τον συγκεκριμένο ασθενή;

- A) Να εκτελέσει τη βιοψία χωρίς άλλη παρέμβαση;**
- B) Απαιτείται μετάγγιση αιμοπεταλίων με στόχο αιμοπετάλια $\geq 75.000/\mu\text{l}$;**
- Γ) Απαιτείται μετάγγιση αιμοπεταλίων με στόχο αιμοπετάλια $\geq 100.000/\mu\text{l}$;**
- Δ) Έναρξη αγωνιστή R-TPO (Eltrombopag);**

Η βιοψία ήπατος είναι σχετικά ασφαλής διαδικασία:

Αιμορραγικός κίνδυνος 0,3 %

Friedman LS . Curr Gastroenterol Rep. 2004

• Βιοψία ήπατος

Σύμφωνα με τα δεδομένα μελετών, **μικρός κίνδυνος για σοβαρή αιμορραγία, ανεξάρτητα από τη μέθοδο βιοψίας : Διαδερμική, Λαπαροσκοπική, Διασφαγιτιδική.**

Μεγαλύτερος κίνδυνος αιμορραγίας σε ασθενείς με υποκείμενη κακοήθεια .

McVay PA, Toy PT; Am J Clin Pathol. 1990, Cobb WS et al ; Surg Endosc 2005,
Inabnet WB, Deziel ; Am Surg. 1995, Wallace MJ et al. J Vasc Interv Radiol JVIR. 2003

- Διασφαγιτιδική βιοψία : (Μείζονες ενδείξεις)

Διαταραχές Πήξης: (Θρομβοπενία <60.000/μl και /η PT > 3 sec. ΦΤ)

Ασκίτης : Μέτριος ή σοβαρός

Ανάγκη για επιπλέον διαγνωστικές ή θεραπευτικές επεμβάσεις)

McAfee JH; Hepatology 1992

<< The decision to perform liver biopsy in the setting of abnormal laboratory parameters of hemostasis should continue to be reached as the result of local practice(s) and consideration of the risks and benefits of liver biopsy

because there is no specific PT-INR and/or platelet count cutoff at or above which

potentially adverse bleeding can be reliably predicted >> (IC).

American Association for the Study of Liver Diseases; Hepatology 2009

- **Triggers for transfusion of platelets**

< 5.000/ μ L: All inpatients who are not bleeding and clinically stable

< 10.000/ μ L: Patients with fever

<20.000/ μ L: Patients receiving heparin; all outpatients or those who are to be discharged

<50.000/ μ L: Patients who are actively bleeding or who will undergo invasive procedure within the next 4 hours

< 100.000/ μ L: Neurosurgical patients

Any : Patients with dysfunctional platelet count (eg, medication, disease-related, after bypass)

Z.M. Szczepiorkowski, N. M. Dunbar ASH Hematology 2013

- **BCSH Standards; BJH 2016**

Percutaneous liver biopsy when the platelet count is >50.000 / μ l (2B).

Consider trans-jugular biopsy if the platelet count is below this level (2B).

Eltrombopag before Procedures in Patients with Cirrhosis and Thrombocytopenia:
ELEVATE Study N.H. Afdhal, et.al N Engl J Med 2012;367:716-24.

Platelet transfusion: Placebo 81% vs 28 % Eltrombopag ($P < 0.001$).

Bleeding episodes of WHO grade ≥ 2 or higher :

Eltrombopag 17% vs 23% placebo (ns)

**Thrombotic events of the portal venous system were observed in 6 patients
who received eltrombopag, as compared with 1 who received placebo,
resulting in the early termination of the study.**

Ερ.2

Για τη διερεύνηση της κίρρωσης απαιτείται βιοψία ήπατος, και ο γαστρεντερολόγος ζητά τη συμβουλή του αιματολόγου. .

Τι θα προτείνατε για τον συγκεκριμένο ασθενή;

A) Να εκτελέσει τη βιοψία χωρίς άλλη παρέμβαση;

B) Απαιτείται μετάγγιση αιμοπεταλίων με στόχο αιμοπετάλια $\geq 75.000/\mu\text{l}$;

Γ) Απαιτείται μετάγγιση αιμοπεταλίων με στόχο αιμοπετάλια $\geq 100.000/\mu\text{l}$;

Δ) Έναρξη αγωνιστή R-TPO (Eltrombopag);

Ερ. 3

Ο ασθενής 1 εβδομάδα μετά, επιστρέφει για έναρξη θεραπείας με IFN

ΑΕ: Ικτερική χροιά

Εξελισσόμενη σπληνομεγαλία 4 → 8 cm

Αιμοπετάλια 46.000/μl

Ζητείται η γνώμη του αιματολόγου σχετικά με την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας.

Τι θα συνιστούσατε στο γαστρεντερολόγο;

A) Έναρξη PEG-IFN;

B) Έναρξη θεραπείας με αγωνιστή TPO-R (Eltrombopag);

Γ) Σπληνεκτομή

Δ) Πλήρη σπληνικό εμβολισμό;

Ε) Μερικό σπληνικό εμβολισμό;

Η θρομβοπενία αποτελεί σχετική αντένδειξη για θεραπεία με IFN peg

Θρομβοπενία που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας συχνά οδηγεί σε μείωση των δόσεων ή και διακοπή της θεραπείας → αποτυχία θεραπείας.

Ασθενείς με **PTL<75.000/μl** συνήθως **αποκλείονται** από τις κλινικές μελέτες με IFN peg + Ribavirin.

Περιορισμένα δεδομένα θεραπείας για ασθενείς με **PTLs<50.000/μl**.

Μεταγγίσεις αιμοπεταλίων:

1) Ανεπιθύμητες ενέργειες (κίνδυνος λοιμώξεων, εμπύρετες ή αλλεργικές αντιδράσεις, HLA αλλοανοσοποίηση –ανθεκτικότητα (έως 40%), κόστος)

2) Πρόσκαιρο αποτέλεσμα: Χρόνος επιβίωσης PTLs ~ 3-4 ημέρες, δεν αποτελεί εφικτή λύση για μακροχρόνια θεραπεία και δεν προλαμβάνει τη διακοπή της αντιικής αγωγής.

H.Hayashi et.al 2014

Eltrombopag for Thrombocytopenia in pts with Cirrhosis associated with Hepatitis C

Phase II randomized placebo controlled trial. J.G. McHutchison et.al NEngl JMed. 2007

N: 74 pts, HCV+ cirrhosis, Peg IFN+ Ribavirine

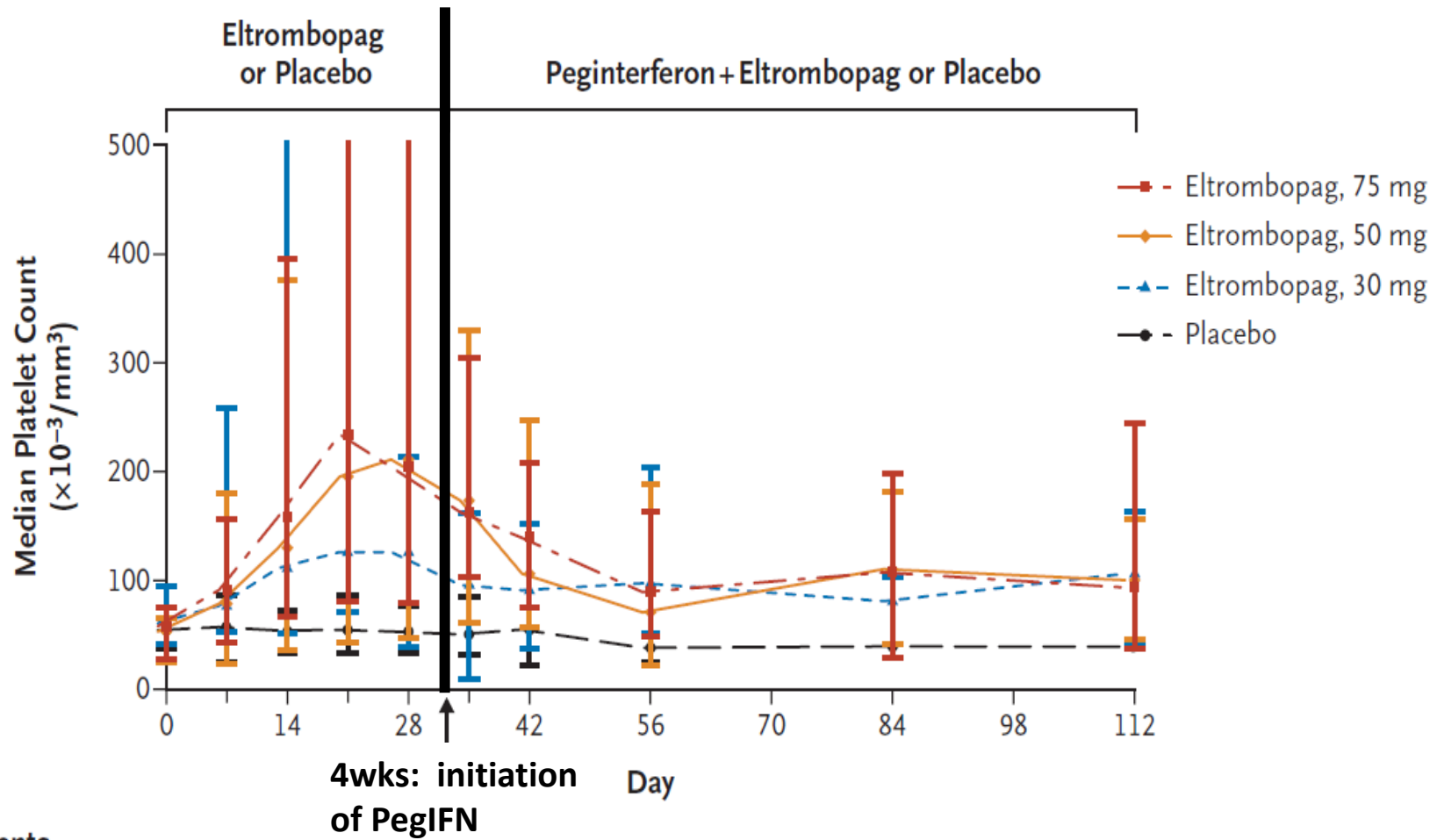
PTLs: 20-70.000 / μ l

Eltrombopag: 30, 50, 75 mg vs Placebo x 4 wks → Peg IFN+ Ribavirine

+ 12 wks Eltrombopag vs Placebo

Primary end point: PTLs > 100.000/ μ l → 4 wks

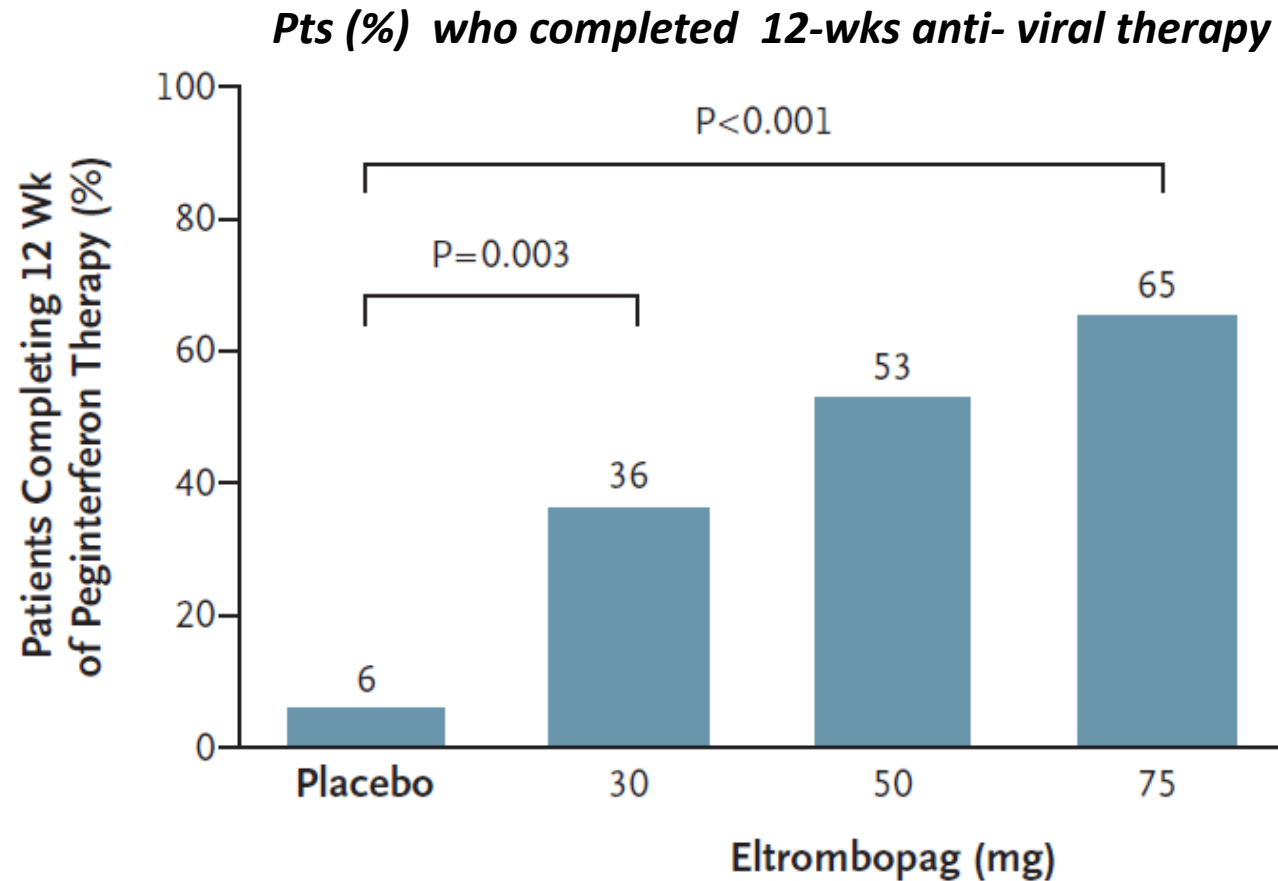
A



No. of Patients

Placebo	18	18	18	17	14	3	3	4	2	1
Eltrombopag, 30 mg	14	14	14	12	11	10	10	9	7	6
Eltrombopag, 50 mg	19	19	17	16	15	12	14	12	10	10
Eltrombopag, 75 mg	23	23	22	22	20	18	20	18	17	15

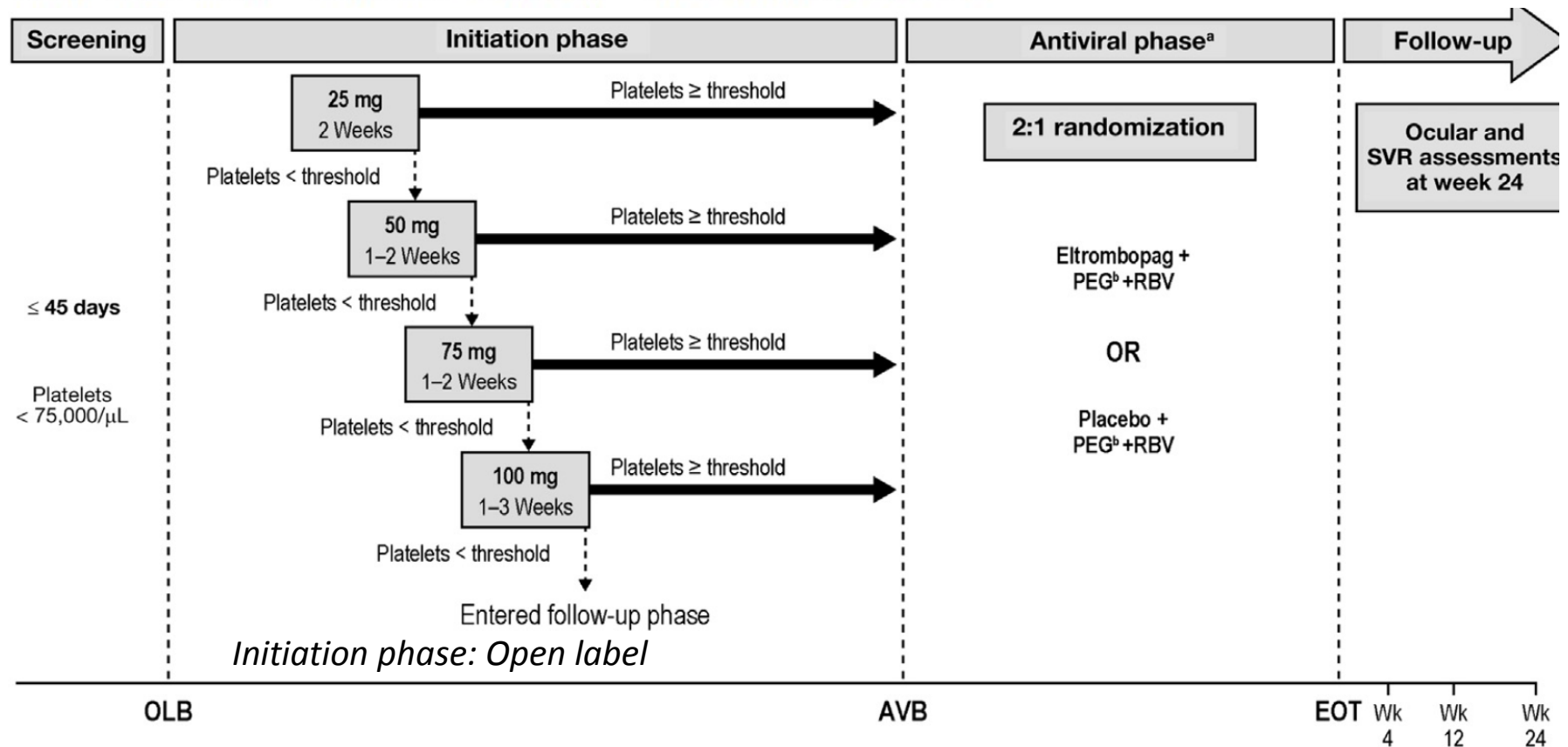
J.G McHutchison et.al N.Engl JMed. 2007



Ασφάλεια: *Όχι ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των δύο ομάδων*
Όχι θρομβώσεις πυλαίας φλέβας
Όχι απορρύθμιση της ηπατικής λειτουργίας

Eltrombopag Increases Platelet Numbers in Thrombocytopenic Patients With HCV Infection and Cirrhosis, Allowing for Effective Antiviral Therapy

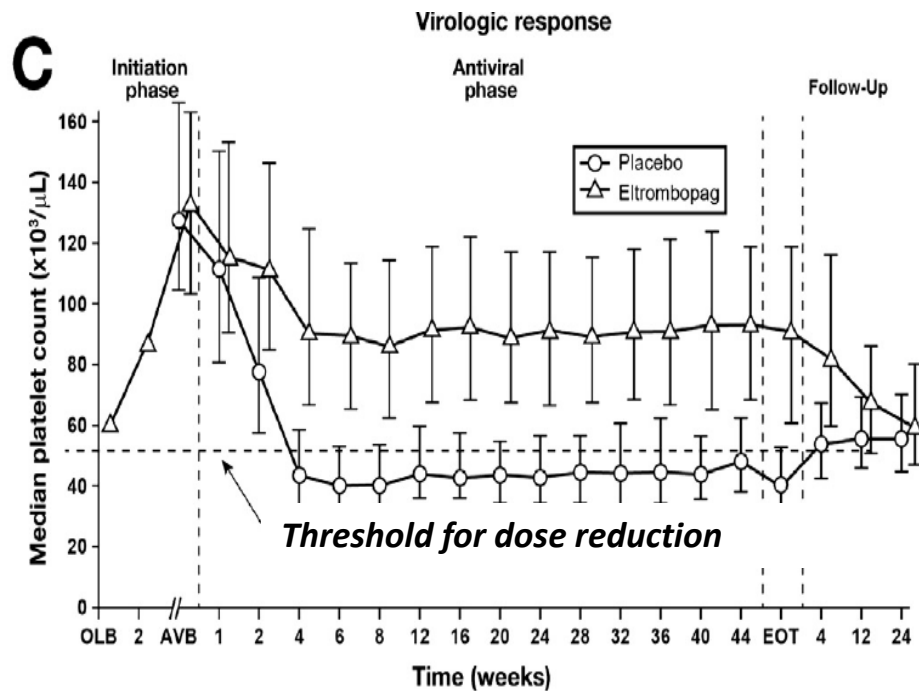
Nezam H. Afdhal,¹ Geoffrey M. Dusheiko,² Edoardo G. Giannini,³ Pei-Jer Chen,⁴ Kwang-Hyub Han,⁵ Aftab Mohsin,⁶ Maribel Rodriguez-Torres,⁷ Sorin Rugina,⁸ Igor Bakulin,⁹ Eric Lawitz,¹⁰ Mitchell L. Shiffman,¹¹ Ghias-Un-Nabi Tayyab,¹² Fred Poordad,¹⁰ Yasser Mostafa Kamel,¹³ Andres Brainsky,¹⁴ James Geib,¹⁴ Sandra Y. Vasey,¹⁴ Rita Patwardhan,¹⁴ Fiona M. Campbell,¹³ and Dickens Theodore¹⁵



ENABLE-1 : PegIFN-2a

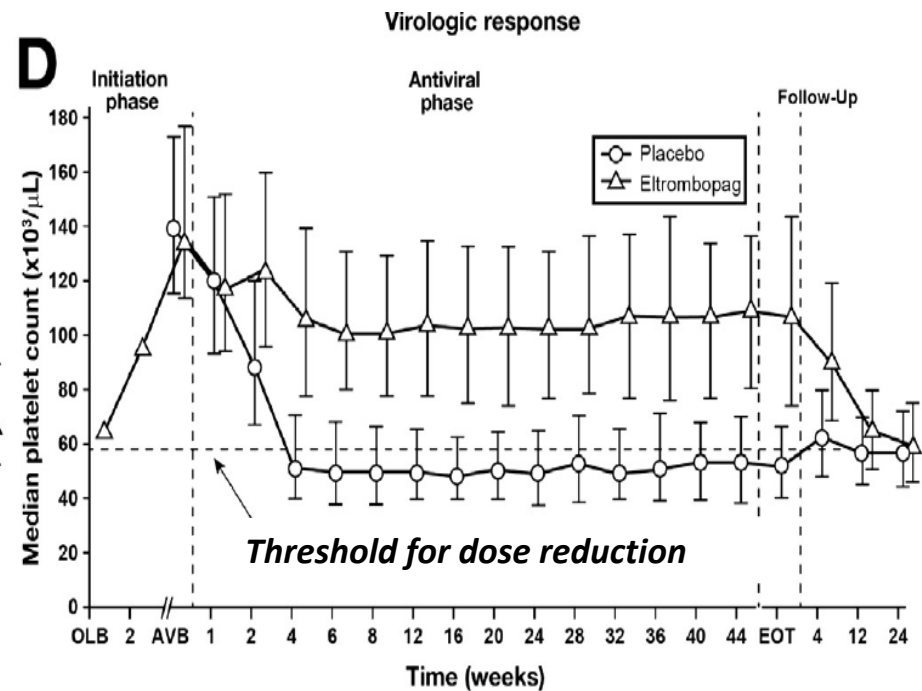
ENABLE-2: Peg IFN-2b

Gastroenterology 2014



Pbo 712 426 208 227 227 218 197 189 165 141 135 89 73 69 68 64 65 212 205 196 193

Epag 387 443 438 430 423 414 404 377 363 248 202 183 173 169 168 419 400 396 391



Pbo 714 530 238 247 244 228 206 192 176 145 134 99 74 67 63 58 59 240 221 209 201

Epag 460 494 492 487 473 473 451 405 378 263 212 199 185 174 168 468 424 430 395

Ασφάλεια – Α.Ε	
ENABLE-1	<i>Thrombo-embolic events (3% vs 1%)</i> <i>Hepatic decompensation (10% vs 5%)</i>
ENABLE-2	<i>Thrombo-embolic events (4% vs 0.4%)</i> <i>Hepatic decompensation (10 vs 5%)</i>

Οι αγωνιστές TPO-R φαίνεται να είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση της θρομβοπενίας σε ασθενείς με κίρρωση και HCV+

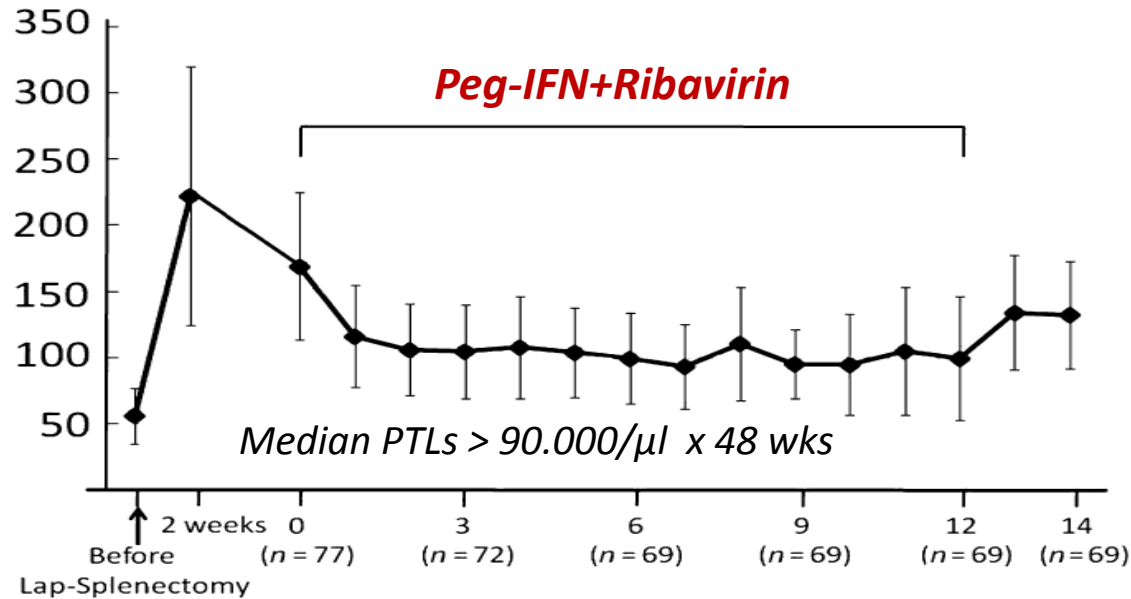
Σαν κλινική θεραπευτική επιλογή, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή

Απαιτούνται καλά σχεδιασμένες φάσης 3 μελέτες για την διευκρίνιση της σχέσης “αποτελεσματικότητα/ασφάλεια”

Σπληνεκτομή – Σπληνικός Εμβολισμός

Laparoscopic splenectomy with interferon therapy in 100 pts HCV –cirrhotic with hypersplenism and thrombocytopenia

T. Akahoshi et.al. J Gastroenterol Hepatol 2012



Mortality : 0%

Child–Pugh classification

Portal vein thrombosis (7%)

Ascites (mild) :

Before Lap-Sp After Lap-Sp

6

No case

Wound infection (4%)

Encephalopathy :

No case

No case

Bleeding (2%)

Child–Pugh score:

6.4 $\pm$ 1.3

5.5 $\pm$ 0.8

A retrospective cohort study of *partial splenic embolization* for antiviral therapy in chronic hepatitis C with thrombocytopenia

H.Tahara et.al J Gastroenterol 2011

N: 30 pts

The effect of PSE on hematological and biochemical variables

Variables	Pre PSE	2wks after PSE	p value
Platelets count/μl			
Median	70.000	174.000	<0.01
Range	32.000-101.000	90.000-338.000	
Leukocyte count/μl			
Median	3.505	5.400	<0.01
Range	1.500-7.200	2.600-8.100	
Hemoglobin (g/L)			
Median	13.35	12.6	0.083
Range	9.9–16	10.1–16	
Total bilirubin (μ mol/L)			
Median	1	0.9	0.092
Range	0.4–1.9	0.5–2.4	
Albumin (g/L)			
Median	3.9	3.5	<0.01
Range	3–4.6	2.6–4.2	
Alanine aminotransferase (IU/L)			
Median	74	68	0.10
Range	21–253	22–191	
Prothrombin time (%)			
Median	79	77.5	0.67
Range	48–96	62–92	

Adverse effects in the total cohort

Mild Complications

Mild fever	30 (100%)
Abdominal pain	30 (100%)
Pleural effusion	2 (6.7%)
Ascites	1 (3.3%)

Severe complications PSE related: **(Follow-up 28,5 m)**

Splenic abscess	0
Splenic ruptures	0
Sepsis	0

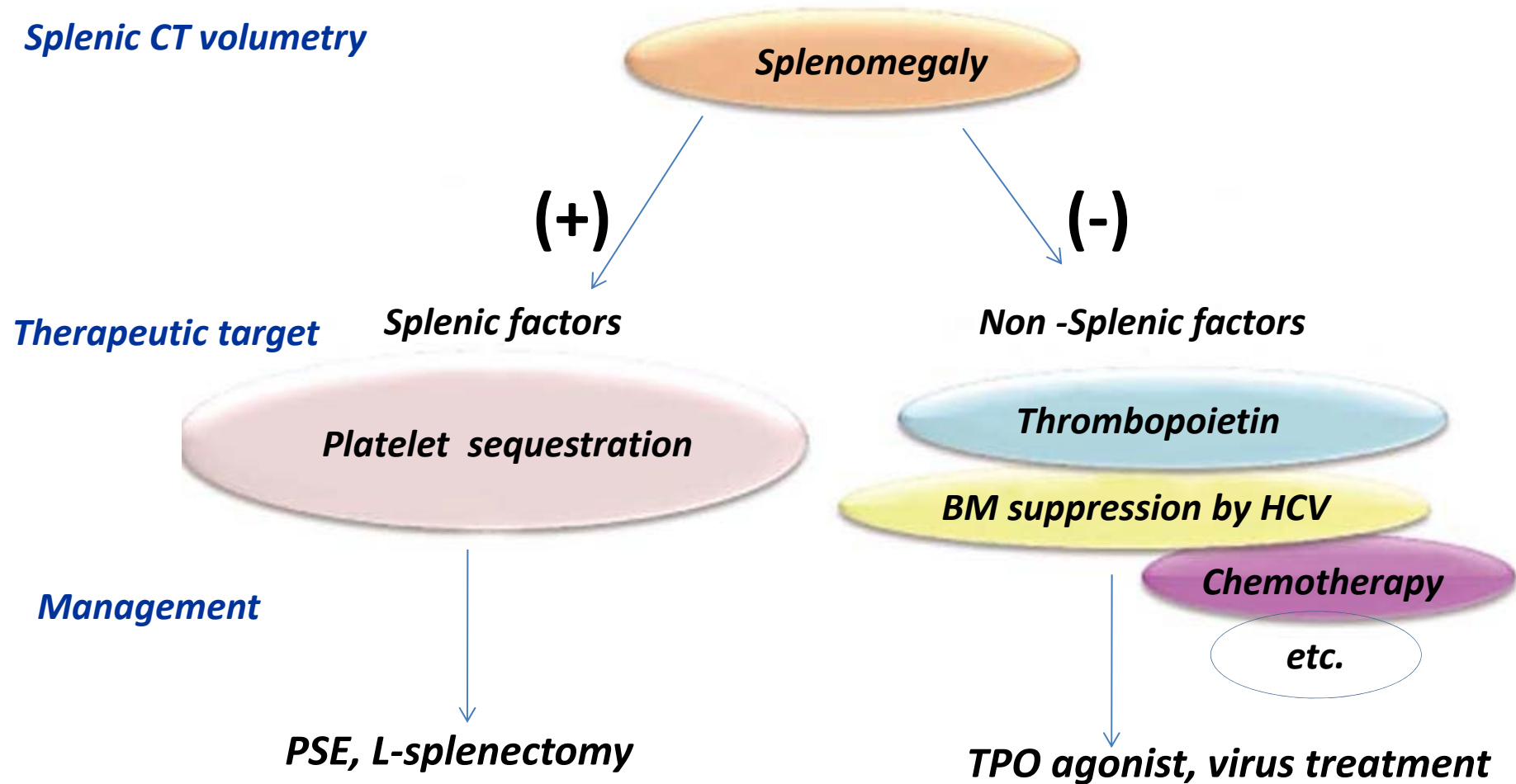
Approaches to treat thrombocytopenia induced by liver cirrhosis based on preoperative splenic volume

H. Hayashi et.al J Gastroenterol 2010

Splenic volume	SV < 400 mL	400 mL ≤ SV ≤ 700 mL	700 mL < SV
Procedure	L-splenectomy	L-splenectomy or Single PSE	L-splenectomy or Repeated PSE
Target in PSE		Infarcted splenic area (infarcted splenic volume)	Non-infarcted splenic area (infarcted splenic ratio and non-infarcted splenic volume)

Approaches to treat **thrombocytopenia** due to **liver cirrhosis** according to **splenic volume**

Splenic CT volumetry



Ερ. 3

Ο ασθενής 1 εβδομάδα μετά, επιστρέφει για έναρξη θεραπείας με IFN

ΑΕ: Ικτερική χροιά

Εξελισσόμενη σπληνομεγαλία 4 → 8 cm

Αιμοπετάλια 46.000/μl

Ζητείται η γνώμη του αιματολόγου σχετικά με την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας.

Τι θα συνιστούσατε στο γαστρεντερολόγο;

A) Έναρξη PEG-IFN;

B) Έναρξη θεραπείας με αγωνιστή TPO-R (Eltrombopag);

Γ) Σπληνεκτομή

Δ) Πλήρη σπληνικό εμβολισμό;

E) Μερικό σπληνικό εμβολισμό;

Ερ.4

Άνδρας 59 ετών εισήχθη στην ΜΕΘ σοβαρή σηπτική χολαγγειίτιδα μετά από χειρουργική επέμβαση για Ca παγκρέατος.

Ευρίσκεται σε μηχανική υποστήριξη, αιμοδυναμικά ασταθής, ολιγουρικός.

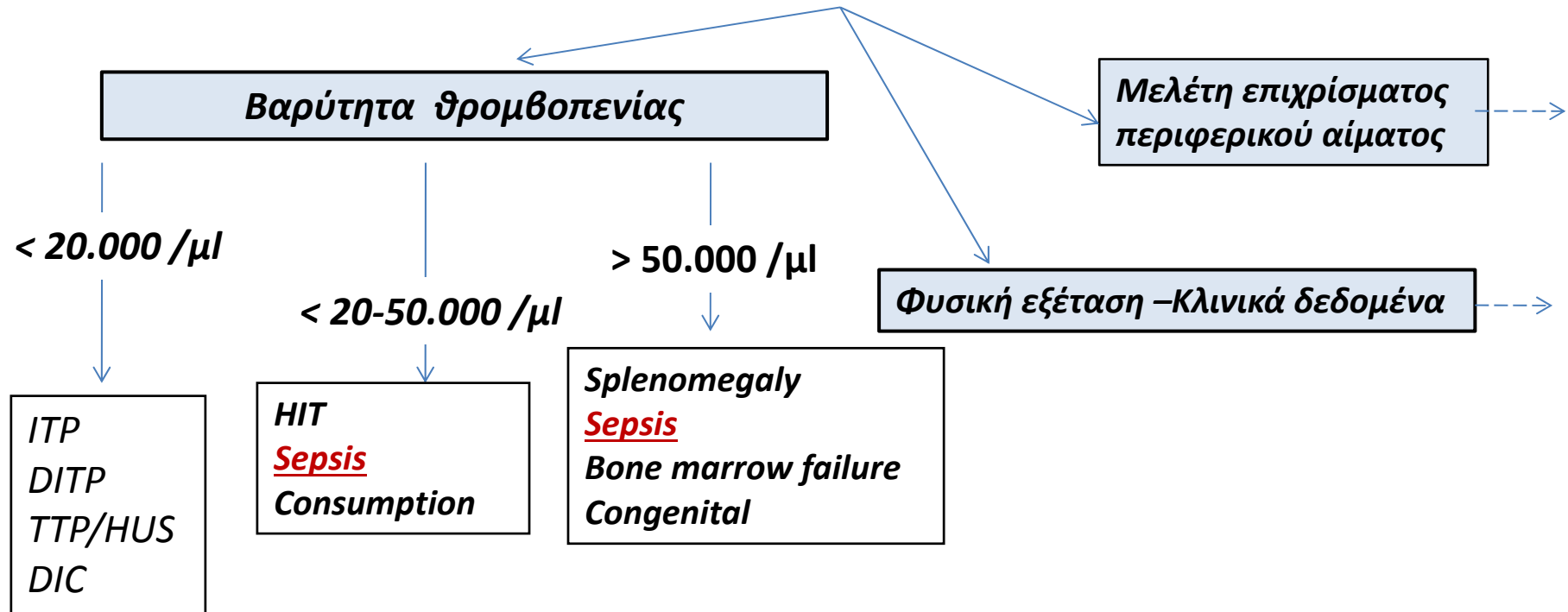
PTLs : 75.000/μl , PT: 20 s (ΦT < 12.5 s), aPTT 50 s (ΦT < 35 s),

D-dimer of 7.0 ug/l (ΦT < 0.5 ug/l)

Πως προσεγγίζετε τις αιμοστατικές διαταραχές του ασθενούς ;

- A) Είναι σπάνιες και αφορούν στο < 10 % των περιπτώσεων ;
- B) Ο ασθενής έχει αυξημένη πιθανότητα νοσηρότητας και θνητότητας;
- Γ) Οι αιμοστατικές διαταραχές είναι συχνές αλλά άσχετες μεταξύ τους ;
- Δ) Οι αιμοστατικές διαταραχές είναι συχνές και άμεσα σχετιζόμενες μεταξύ τους ;
- Ε) Η προσέγγιση απαιτεί μελέτη μυελού με ΒΜΑ ή ΟΜΒ;
- ΣΤ) Β + Δ;

Διαγνωστική προσέγγιση ασθενή με θρομβοπενία



Αίτια θρομβοπενίας σε ασθενείς στη ΜΕΘ		
Σήψη	53%	} ~ 95%
ΔΕΠ (±Σήψη)	25%	
Φάρμακα	9,5%	
Μαζική απώλεια αίματος	7,5%	
Ανοσολογικής αιτιολογίας	3,5%	
Εξ ηπαρίνης (HIT)	1,2%	
Θρομβωτική μικροαγγειοπαθητική	<1%	

Η θρομβοπενία είναι ανάλογη της βαρύτητας της σήψης

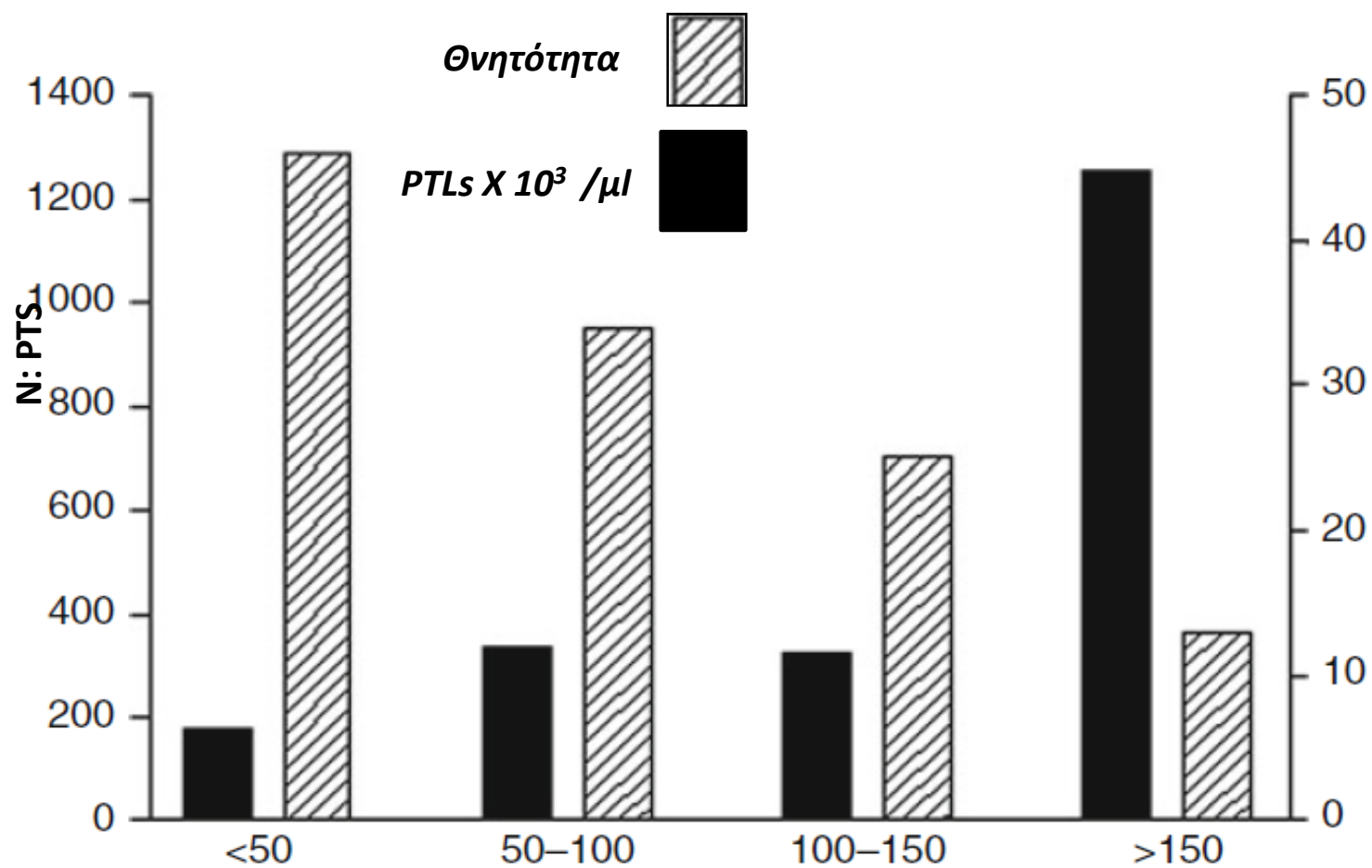
Mavrommatis AC et.al Crit Care Med. 2000

Η θρομβοπενία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για αυξημένη θνητότητα στη ΜΕΘ ισχυρότερο και από τα σύνθετα συστήματα APACHE-II ή MODS .

Επιμένουσα θρομβοπενία > 4 ημέρες μετά την είσοδο στη ΜΕΘ ή πτώση PTLs > 50%

➔ αύξηση θνητότητας X 4-6 φορές.

Σχέση βαρύτητας θρομβοπενίας ανεξαρτήτως αιτιολογίας και θνητότητας σε ασθενείς στη ΜΕΘ



Lowenberg EC et.al Neth J Med 2010

Vanderschueren S et.al Crit Care Med. 2000

Συνοδές αιμοστατικές διαταραχές σε ασθενείς στη ΜΕΘ

➤ **Παράταση PT ή aPTTT : 14–28 % σε ασθενείς στη ΜΕΘ ιδιαίτερα σε χειρουργημένους ασθενείς ή πολυτραυματίες ➔ Ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας θνητότητας**

(Chakraverty R. et al. BJH 1996, MacLeod JB et al. J Trauma.2003).

➤ **Προϊόντα διάσπασης του ινώδους: 42% σε ασθενείς στη ΜΕΘ**

80% σε ασθενείς με τραύμα

99% σε σηπτικούς ασθενείς

(Bernard GR et al. N Engl J Med. 2001; Owings JT et al. J Trauma 2001 ; Shorr AF et al. Chest 2002).

[Χαμηλά επίπεδα ανασταλτών πήξης : ATIII ,prC : 40-60% σε πολυτραυμετίες
90% σε ασθενείς με σήψη]

Ερ.4

Άνδρας 59 ετών εισήχθη στην ΜΕΘ σοβαρή σηπτική χολαγγειίτιδα μετά από χειρουργική επέμβαση για Ca παγκρέατος.

Ευρίσκεται σε μηχανική υποστήριξη, αιμοδυναμικά ασταθής, ολιγουρικός.

PTLs : 75.000/μl , PT: 20 s (ΦT < 12.5 s), aPTT 50 s (ΦT < 35 s),

D-dimer of 7.0 ug/l (ΦT < 0.5 ug/l)

Πως προσεγγίζετε τις αιμοστατικές διαταραχές του ασθενούς ;

- A) Είναι σπάνιες και αφορούν στο < 10 % των περιπτώσεων ;
- B) Ο ασθενής έχει αυξημένη πιθανότητα νοσηρότητας και θνητότητας;
- Γ) Οι αιμοστατικές διαταραχές είναι συχνές αλλά άσχετες μεταξύ τους ;
- Δ) Οι αιμοστατικές διαταραχές είναι συχνές και άμεσα σχετιζόμενες μεταξύ τους ;
- E) Η προσέγγιση απαιτεί μελέτη μυελού με ΒΜΑ ή ΟΜΒ;

ΣΤ) B + Δ;

Ερ.5

Ασθενής 55 ετών λόγω πρόσθιου ΕΜ, υποβλήθηκε σε μη επιπλεγμένη PCI και τοποθέτηση stent στην αριστερή πρόσθια στεφανιαία αρτηρία. Έξι ώρες μετά εμφανίζει αιμορραγία από την θέση της αρτηριοτομής.

ΓΑ : Αιμοπετάλια 7.000/μl. Επίχρυσμα ΠΑ: όχι αθροίσεις αιμοπεταλίων.

Ποια η πιθανότερη ερμηνεία της θρομβοπενίας;

A) Οξείας έναρξης HIT λόγω προηγούμενης έκθεσης του ασθενούς σε ηπαρίνη;

B) Ψευδοθρομβοπενία;

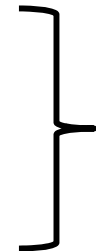
Γ) Φαρμακευτική θρομβοπενία επαγόμενη από αντισώματα έναντι επιτόπων GPIIb/IIIa;

Δ) Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (ΔΕΠ);

Κλινικό ιστορικό

Οξεία έναρξη

Σοβαρή θρομβοπενία



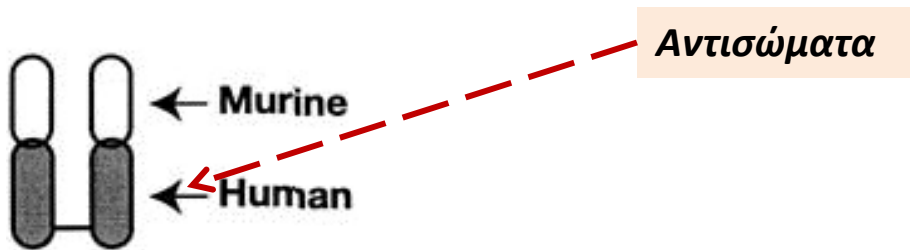
Ανταγωνιστές GPIIb / IIIa
(abciximab ,eptifibatide, tirofiban)

Θρομβοπενία σε 1^η έκθεση: 0,1-1 %

Η έκθεση στο φάρμακο αποκαλύπτει κρυπτούς αλλά ειδικούς επιτόπους GPIIb/IIIa έναντι των οποίων υπάρχουν κυκλοφορούντα αντισώματα.

Abciximab A : Θρομβοπενία 1^η έκθεση ~2% , 2^η έκθεση : 3-5%
Καθυστερημένη 5-10 ημέρες

Aster RH, Bougie DW. NEJM 2007



Chimeric Fab

Αντιμετώπιση

➤ Προσεκτικό ιστορικό

➤ Υψηλά ποσοστά ψευδοθρομβοπενίας : Απαραίτητη η μελέτη επιχρίσματος του ΠΑ

➤ Εκτίμηση της κλινικής εικόνας : Πλήρης η ανάκαμψη ασθενούς

Σπάνια αλλά δυνητικά θανατηφόρος αιμορραγία .

➤ **Επί αιμορραγικών εκδηλώσεων: Μεταγγίσεις αιμοπεταλίων**

➤ Χρόνος κυκλοφορίας:

Ertifibatide, tirofiban : αποκατάσταση αιμοπεταλίων σε 2-3 ημέρες

Abciximab : αυτόματη αποκατάσταση αιμοπεταλίων σε 2-5 ημέρες

Ερ.5

Ασθενής 55 ετών λόγω πρόσθιου ΕΜ, υποβλήθηκε σε μη επιπλεγμένη PCI και τοποθέτηση stent στην αριστερή πρόσθια στεφανιαία αρτηρία. Έξι ώρες μετά εμφανίζει αιμορραγία από την θέση της αρτηριοτομής.

ΓΑ : Αιμοπετάλια 7.000/μl. Επίχρυσμα ΠΑ: όχι αθροίσεις αιμοπεταλίων.

Ποια η πιθανότερη ερμηνεία της θρομβοπενίας;

Α) Οξείας έναρξης HIT λόγω προηγούμενης έκθεσης του ασθενούς σε ηπαρίνη;

Β) Ψευδοθρομβοπενία;

Γ) Φαρμακευτική θρομβοπενία επαγόμενη από αντισώματα έναντι επιτόπων GPIIb/IIIa;

Δ) Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (ΔΕΠ);

Ερ.6

Ασθενής 75 ετών νοσηλεύεται στην Κ/Χ μονάδα μετά από αντικατάσταση βιοσυνθετικής αορτικής βαλβίδας.

Την 6^η ημέρα νοσηλείας εμφανίζει αιμοπετάλια 50.000/μλ.

Ο ασθενής λαμβάνει ηπαρίνη, δεν αιμορραγεί, εμφανίζει ασύμμετρο οίδημα ΔΕ άνω άκρου. Ο χειρουργός θέλει να μεταγγίσει με αιμοπετάλια τον ασθενή.

Τι θα συμβουλεύατε για τον συγκεκριμένο ασθενή;

A) Υπερηχογράφημα άνω άκρου για διερεύνηση φλεβικής θρόμβωσης;

B) Συμφωνείτε με τη μετάγγιση αιμοπεταλίων;

Γ) Έναρξη αντιπηκτικής αγωγής με warfarin και έλεγχο για αντισώματα έναντι ηπαρίνης –PF4;

Δ) Διακοπή ηπαρίνης, έλεγχος για αντισώματα έναντι ηπαρίνης –PF4 και έναρξη αντιπηκτικής αγωγής με argatroban (direct thrombin inhibitor) ;

Η Θρομβοπενία κατά κανόνα συνοδεύει τη Κ/Δ επέμβαση με παράκαμψη της καρδιοπνευμονική (Κ-Π) κυκλοφορίας

➤ **Αίτια:** Αραίωση αιμοπεταλίων από το διάλυμα της κυκλοφορίας

Ενεργοποίηση και καταστροφή των αιμοπεταλίων από τις μεμβράνες

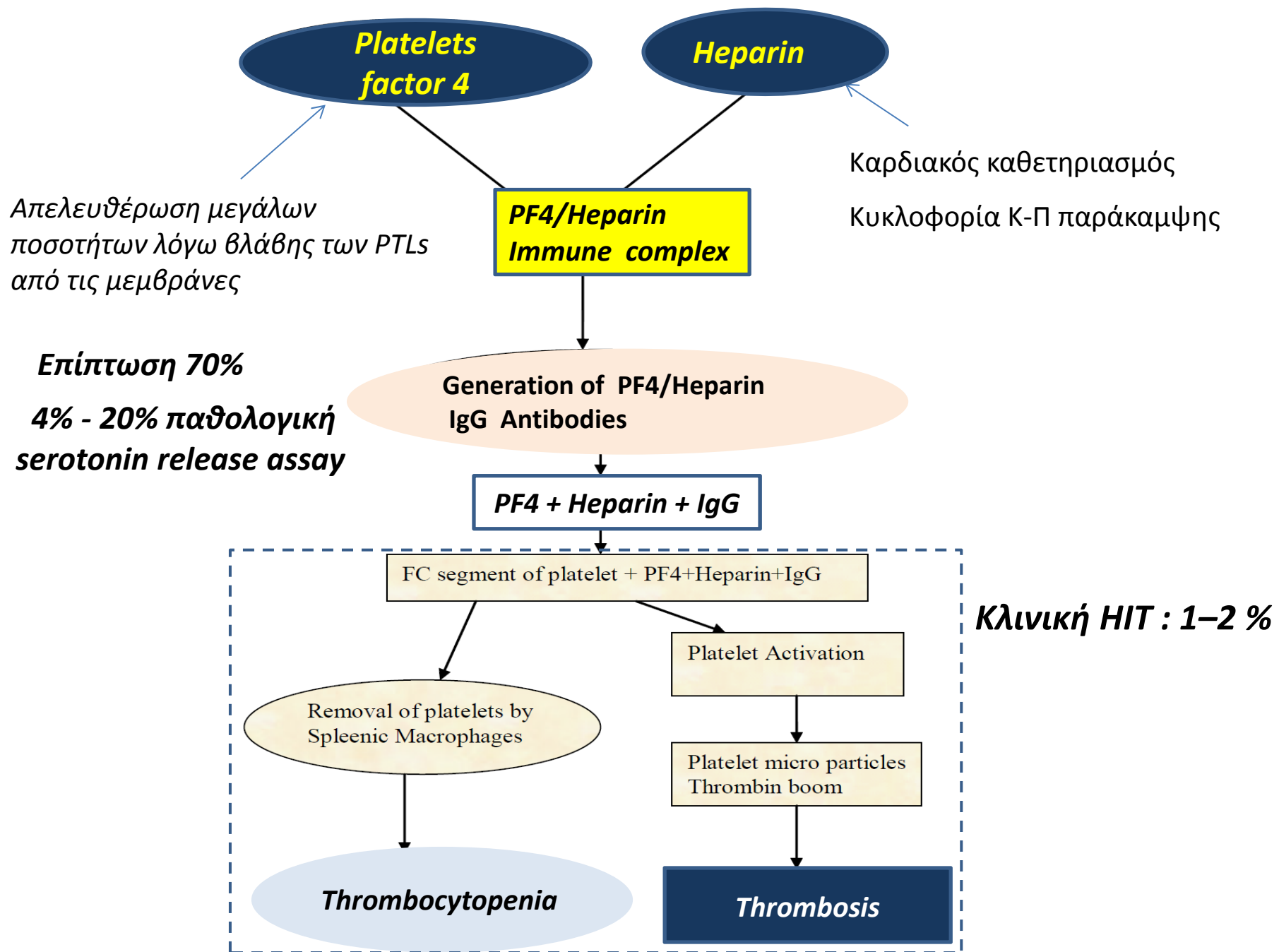
➤ Η ανώμαλη λειτουργία των αιμοπεταλίων αποκαθίσταται 1 ώρα μετά το τέλος της έκθεσης στις μεμβράνες

➤ Η τιμή την PTLs μειώνεται κατά ~ 50% και συνήθως αποκαθίστανται τη 4^η - 6^η μετεγχειρητική ημέρα

➤ Παράταση της θρομβοπενίας ή αιφνίδια πτώση αιμοπεταλίων σε ασθενείς με Κ-Π παράκαμψη ➔ Μεγάλη η πιθανότητα HIT

Harker LA et.al Blood 1980

Mammen EF et.al Semin Thromb Hemost. 1985



Απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων λόγω βλάβης των PTLs από τις μεμβράνες

Καρδιακός καθετηριασμός
Κυκλοφορία Κ-Π παράκαμψης

Επίπτωση 70%
4% - 20% παθολογική serotonin release assay

Συσκευής κοιλιακής υποστήριξης

Η Θρομβοπενία ~100% μετά από τοποθέτηση ventricular assist device

Κλινική HIT : ~ 10% με υψηλό κίνδυνο ΑΕΕ → Πολλοί προτείνουν αλλαγή αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς αυτούς

Warkentin TE et.al Ann Thorac Surg 2009

➤ **Η χορήγηση κουμαρινικών → Αιτία θρόμβωσης, δερματική νέκρωση**

➤ **Μεταγγίσεις αιμοπεταλίων *μόνο σε σοβαρή αιμορραγία* →
αυξημένος κίνδυνος αρτηριακών θρομβώσεων, εμφράγματος μυοκαρδίου, θνητότητας**

Ερ.6

Ασθενής 75 ετών νοσηλεύεται στην Κ/Χ μονάδα μετά από αντικατάσταση βιοσυνθετικής αορτικής βαλβίδας.

Την 6^η ημέρα νοσηλείας εμφανίζει αιμοπετάλια 50.000/μλ.

Ο ασθενής λαμβάνει ηπαρίνη, δεν αιμορραγεί, εμφανίζει ασύμμετρο οίδημα ΔΕ άνω άκρου. Ο χειρουργός θέλει να μεταγγίσει με αιμοπετάλια τον ασθενή.

Τι θα συμβουλεύατε για τον συγκεκριμένο ασθενή;

A) Υπερηχογράφημα άνω άκρου για διερεύνηση φλεβικής θρόμβωσης;

B) Συμφωνείτε με τη μετάγγιση αιμοπεταλίων;

Γ) Έναρξη αντιπηκτικής αγωγής με warfarin και έλεγχο για αντισώματα έναντι ηπαρίνης –PF4;

Δ) Διακοπή ηπαρίνης, έλεγχος για αντισώματα έναντι ηπαρίνης –PF4 και έναρξη αντιπηκτικής αγωγής με argatroban (direct thrombin inhibitor) ;

Ερ.6

Ασθενής 75 ετών νοσηλεύεται στην Κ/Χ μονάδα μετά από αντικατάσταση βιοσυνθετικής αορτικής βαλβίδας.

Την 6^η ημέρα νοσηλείας εμφανίζει αιμοπετάλια 50.000/μλ.

Ο ασθενής λαμβάνει ηπαρίνη, δεν αιμορραγεί, εμφανίζει ασύμμετρο οίδημα ΔΕ άνω άκρου. Ο χειρουργός θέλει να μεταγγίσει με αιμοπετάλια τον ασθενή.

Τι θα συμβουλεύατε για τον συγκεκριμένο ασθενή;

A) Υπερηχογράφημα άνω άκρου για διερεύνηση φλεβικής θρόμβωσης;

B) Συμφωνείτε με τη μετάγγιση αιμοπεταλίων;

Γ) Έναρξη αντιπηκτικής αγωγής με warfarin και έλεγχο για αντισώματα έναντι ηπαρίνης –PF4;

Δ) Διακοπή ηπαρίνης, έλεγχος για αντισώματα έναντι ηπαρίνης –PF4 και έναρξη αντιπηκτικής αγωγής με argatroban;

Άνδρας 70 ετών υποβλήθηκε σε ολική αρθροπλαστική ισχίου πριν από 8 ημέρες.

Ο ασθενής ελάμβανε προφυλακτική δόση enoxaparine 40 mg SC /24h, μέχρι την προηγούμενη ημέρα της εγχείρησης. Ιστορικό προηγούμενης έκθεσης σε ηπαρίνη : αρνητικό

Αριθμός PTL: 187.000/μl (ημέρα εγχείρησης) , 170.000/μl (ημέρα 7) , 55.000/μl (ημέρα 8).

Φάρμακα: Hydrochlorothiazide , Lonarid N

Έναρξη Trimethoprim + Sulphomethoxazole 5^η ημέρα για λοίμωξη τραύματος.

Ασυμπτωματικός , το τραύμα χωρίς προβλήματα.

ΑΕ: (-) Δεν υπάρχουν σημεία αιμορραγίας ή θρόμβωσης.

Ποιο είναι το κυριότερο χαρακτηριστικό για HIT ;

A) Πετέχειες και βλεννογονοδερματικές εκχυμώσεις ;

B) Σοβαρή θρομβοπενία (< 20.000 /μl);

Γ) Ερυθηματώδεις βλάβες στα σημεία ενέσεων της ηπαρίνης;

Δ) Πτώση της τιμής αιμοπεταλίων κατά 30% ή περισσότερο ;

Ε) Η πτώση των αιμοπεταλίων ξεκινά 5-10 ημέρες μετά την έκθεση στην ηπαρίνη;

Clinical features suggestive of HIT	
≥50 % fall in platelet count	From highest platelet count after heparin exposure <u>In ~10 % of cases, platelet count falls only 30–50%</u>
Platelet count nadir ≥20.000/μl	Median nadir platelet count is ~60.000/μL Nadir <u>need not meet the traditional definition of thrombocytopenia</u> (i.e. <150.000/μL) in pts with high baseline platelet counts In cases associated with DIC, platelet count may be <20.000/μL
5–10 days after heparin exposure (heparin naïve)	PLTs fall may occur within 24 h (“rapid-onset” HIT) in patients with previous heparin exposure in last 100 days. Rarely , the platelet count may fall several days to weeks after heparin has been discontinued (delayed-onset HIT).
Venous or arterial thrombosis	Occurring ≥5 days after heparin administration and up to 30 days after heparin cessation. Clinically apparent in 20–50 % of patients at diagnosis and may precede the onset of thrombocytopenia
Skin necrosis	At subcutaneous heparin injection sites. Non- necrotizing erythematous skin lesions are due to type IV hypersensitivity reactions and not to HIT
Anaphylactoid reaction	Within 30 min after intravenous heparin bolus or subcutaneous injection
No alternative causes of thrombocytopenia	e.g Medications, Infection, recent Cardiopulmonary bypass, Intraaortic balloon pump, Extracorporeal membrane oxygenation
No petechiae and other mucocutaneous bleeding	Adrenal hemorrhage secondary to adrenal vein thrombosis may occur in association with HIT

Ερ.7

Άνδρας 70 ετών υποβλήθηκε σε ολική αρθροπλαστική ισχίου πριν από 8 ημέρες.

Ο ασθενής ελάμβανε προφυλακτική δόση enoxaparine 40 mg SC /24h, μέχρι την προηγούμενη ημέρα της εγχείρησης. Ιστορικό προηγούμενης έκθεσης σε ηπαρίνη : αρνητικό

Αριθμός PTL: 187.000/μl (ημέρα εγχείρησης) , 170.000/μl (ημέρα 7) , 55.000/μl (ημέρα 8).

Φάρμακα: Hydrochlorothiazide , Lonarid N

Έναρξη Trimethoprim + Sulphomethoxazole 5^η ημέρα για λοίμωξη τραύματος.

Ασυμπτωματικός , το τραύμα χωρίς προβλήματα.

ΑΕ: (-) Δεν υπάρχουν σημεία αιμορραγίας ή θρόμβωσης.

Ποιο είναι το κυριότερο χαρακτηριστικό για HIT ;

A) Πετέχειες και βλεννογονοδερματικές εκχυμώσεις ;

B) Σοβαρή θρομβοπενία (< 20.000 /μl);

Γ) Ερυθηματώδεις βλάβες στα σημεία ενέσεων της ηπαρίνης;

Δ) Πτώση της τιμής αιμοπεταλίων κατά 30% ή περισσότερο ;

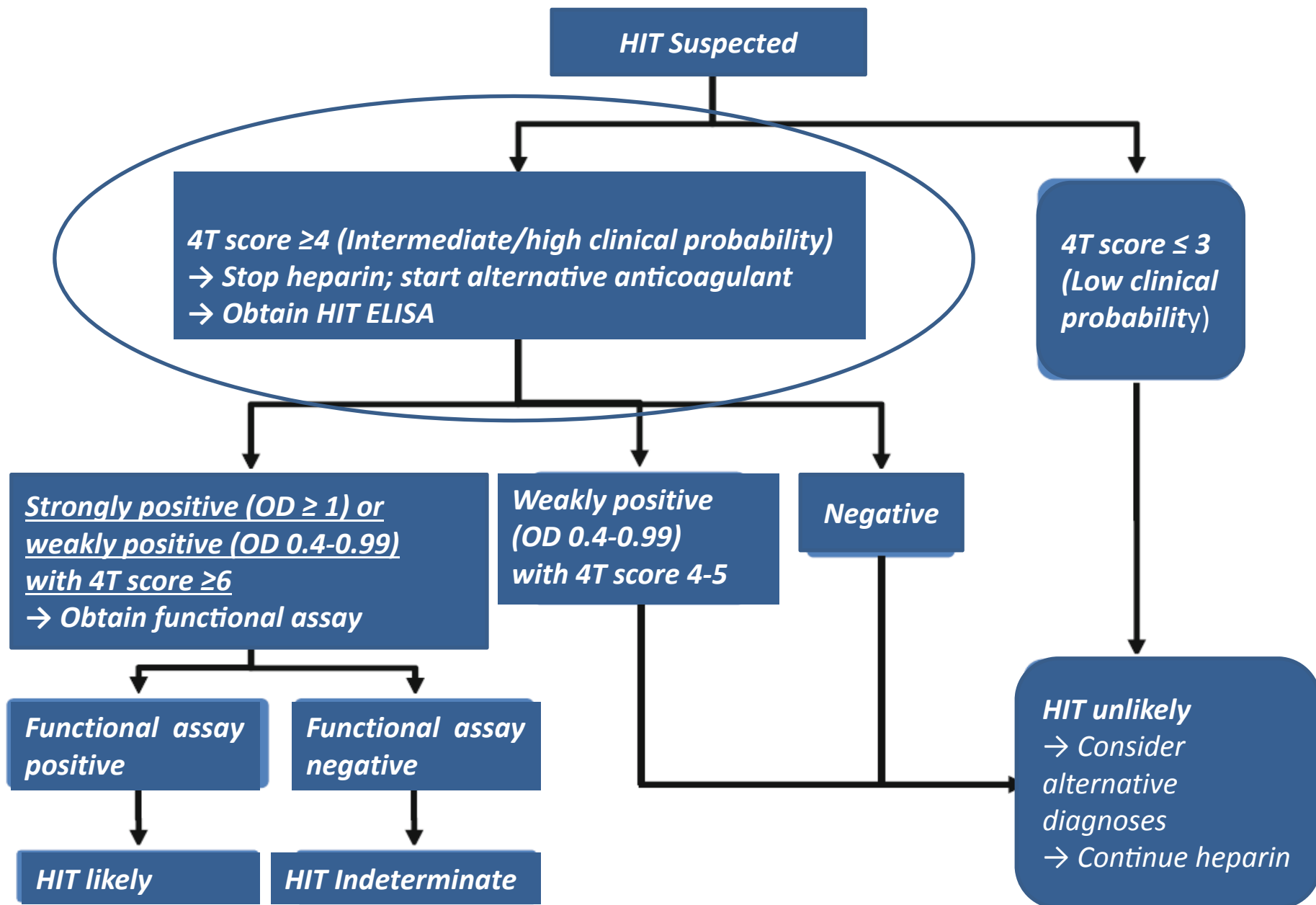
E) Η πτώση των αιμοπεταλίων ξεκινά 5-10 ημέρες μετά την έκθεση στην ηπαρίνη;

Ερ.8

Με βάση το 4T σύστημα βαθμολόγησης, ο ασθενής θεωρείται ότι έχει ενδιαμέση πιθανότητα να εμφανίσει HIT .

Ποιά θεωρείτε ως τη καταλληλότερη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση.

- A) Συνεχίζουμε την εποχαράγη, και παραγγέλνουμε εργαστηριακό έλεγχο HIT;
- B) Διακόπτουμε την εποχαράγη και παραγγέλνουμε εργαστηριακό έλεγχο HIT;
- Γ) Διακόπτουμε την εποχαράγη και ξεκινάμε εναλλακτική αντιπηκτική θεραπεία ;
- Δ) Διακόπτουμε την εποχαράγη και ξεκινάμε εναλλακτική αντιπηκτική θεραπεία και παραγγέλνουμε εργαστηριακό έλεγχο HIT;



Ερ.8

Με βάση το 4T σύστημα βαθμολόγησης, ο ασθενής θεωρείται ότι έχει ενδιαμέση πιθανότητα να εμφανίσει HIT .

Ποιά θεωρείτε ως τη καταλληλότερη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση.

A) Συνεχίζουμε την εποχαράτη, και παραγγέλνουμε εργαστηριακό έλεγχο HIT;

B) Διακόπτουμε την εποχαράτη και παραγγέλνουμε εργαστηριακό έλεγχο HIT;

Γ) Διακόπτουμε την εποχαράτη και ξεκινάμε εναλλακτική αντιπηκτική θεραπεία ;

Δ) Διακόπτουμε την εποχαράτη και ξεκινάμε εναλλακτική αντιπηκτική θεραπεία και παραγγέλνουμε εργαστηριακό έλεγχο HIT;

Ερ.9

Μετά από 4 ημέρες σε argatroban, εδόθησαν θετικά τα αποτελέσματα της Serotonin release assay.

Η τιμή των αιμοπεταλίων βελτιώθηκε σε 80.000/μl.

Δεν υπάρχουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα θρόμβωσης.

Ποιά θα πρέπει να είναι η ικανοποιητική διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής ;

A) 2 εβδομάδες ;

B) 1 μήνας ;

Γ) 3 μήνες;

Δ) 6 μήνες;

E) Θα καθοριστεί από τα αποτελέσματα υπερηχογραφικού ελέγχου φλεβών άνω και κάτω άκρων ;

Διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με HIT

Συχνή η συνύπαρξη HIT με κλινικά λανθάνουσα DVT

Τεκμηριωμένη HIT

Υπερηχογραφικός έλεγχος φλεβικού δικτύου άνω-κάτω άκρων

**➤ Κλινικά εμφανής DVT ή
➤ Λανθάνουσα ➔ Εύρημα ECHO**

Διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής 3 μήνες

Όχι DVD ➔ μεμονωμένη HIT

**Αποκατάσταση αριθμού PTLs ➔ plateau
Προτείνεται διάρκεια 4-6 εβδομάδες**

*Watson H et.al; BJH 2012
Linkins LA et.al ; Chest 2012*

Ερ.9

Μετά από 4 ημέρες σε argatroban, εδόθησαν θετικά τα αποτελέσματα της Serotonin release assay.

Η τιμή των αιμοπεταλίων βελτιώθηκε σε 80.000/μl.

Δεν υπάρχουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα θρόμβωσης.

Ποιά θα πρέπει να είναι η ικανοποιητική διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής ;

A) 2 εβδομάδες ;

B) 1 μήνας ;

Γ) 3 μήνες;

Δ) 6 μήνες;

E) Θα καθοριστεί από τα αποτελέσματα υπερηχογραφικού ελέγχου φλεβών άνω και κάτω άκρων ;

Ερ.10

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος αποκαλύπτει σιωπηλή DVT στην ΑΡ ιγνυακή φλέβα.

Στον ασθενή προτείνεται warfarin για πλήρη αντιπηκτική αγωγή για 3 μήνες.

Πότε και πως θα γίνει η μετάβαση από argatroban σε warfarin ;

A) Άμεση έναρξη αγωγής με warfarin;

B) Η warfarin θα χορηγηθεί μόνο όταν αποκατασταθεί η τιμή των αιμοπεταλίων;

Γ) Συγχορήγηση warfarin και argatroban για 5 ημέρες και εφόσον μετά τη διακοπή του argatroban έχει επιτευχθεί $INR \geq 2.0$;

Δ) A+Γ;

Ε) B+ Γ ;

1) Εάν ο ασθενής λαμβάνει *warfarin* τη στιγμή της HIT :

Άμεση διακοπή *warfarin* και χορήγηση βιταμίνης K για αποκατάσταση επιπέδων *protein C*.

2) Η *warfarin* δεν θα πρέπει να χορηγηθεί έως ότου αποκατασταθεί η τιμή αιμοπεταλίων

και επιτευχθεί σταθερό *plateau*.

3) Εφ' όσον ξεκινήσει η αγωγή με *warfarin*, δεν θα πρέπει να χορηγηθεί δόση > 5 mg/ημ.

Να αποφεύγεται η δόση φόρτισης.

4) Η χορήγηση IV αντιπηκτικού θα πρέπει να επικαλύπτεται με τη *warfarin* για τουλάχιστον

5 ημέρες μέχρις ότου επιτευχθεί το επιθυμητό INR

5) Δεδομένου ότι το *argatroban* αυξάνει το INR συνιστάται να μη διακόπτεται μέχρι INR > 4

Το INR επαναλαμβάνεται 4-6 ώρες μετά τη διακοπή του *argatroban*.

Εάν INR < 2 επαναχορήγηση *argatroban* , και αύξηση της δόσης *warfarin*

Linkins LA et.al ; Chest 2012

Sheth SB et al. Thromb Haemost. 2001

Ερ.10

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος αποκαλύπτει σιωπηλή DVT στην AP ιγνυακή φλέβα.

Στον ασθενή προτείνεται warfarin για πλήρη αντιπηκτική αγωγή για 3 μήνες.

Πότε και πως θα γίνει η μετάβαση από argatroban σε warfarin ;

A) Άμεση έναρξη αγωγής με warfarin;

B) Η warfarin θα χορηγηθεί μόνο όταν αποκατασταθεί η τιμή των αιμοπεταλίων;

Γ) Συγχορήγηση warfarin και argatroban για 5 ημέρες και εφόσον μετά τη διακοπή του argatroban έχει επιτευχθεί $INR \geq 2.0$;

Δ) A+Γ;

Ε) B+ Γ ;

Ερ.11

Δύο χρόνια αργότερα ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε κ/χ αποκατάσταση σοβαρής ανεπάρκειας μητροειδούς βαλβίδας.

Ο καρδιοχειρουργός ερωτά κατά πόσον είναι ασφαλής η επαναχρησιμοποίηση ηπαρίνης κατά τη διάρκεια του χειρουργείου.

Τι θα προτείνετε ;

A) Ο ασθενής δεν κινδυνεύει από επανεμφάνιση της HIT και δύναται να λάβει ηπαρίνη χωρίς περιορισμό;

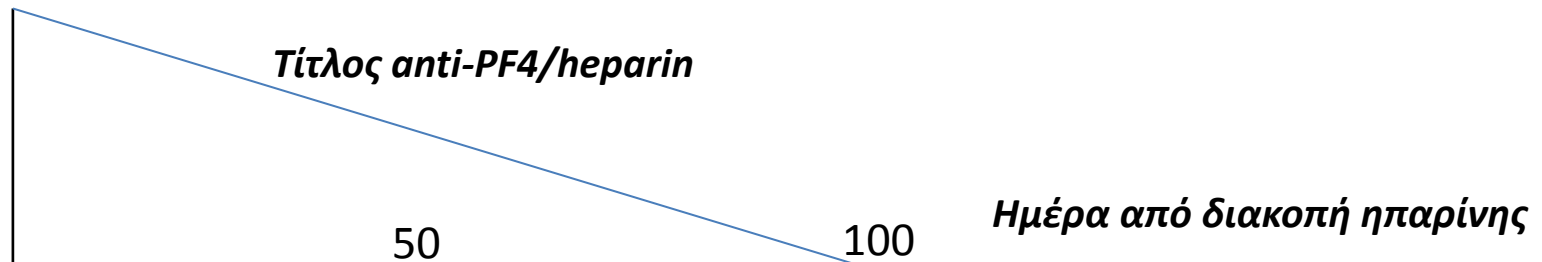
B) Ο ασθενής θα πρέπει να αποφύγει κάθε έκθεση σε ηπαρίνη ;

Γ) Είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί η ηπαρίνη μόνο κατά τη διάρκεια του χειρουργείου ;

Δ) Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί Bivalirudin (Angiox : αναστολέας θρομβίνης) αντί της ηπαρίνης ;

Η ανοσολογική απάντηση που σχετίζεται με HIT είναι παροδική.

Λειτουργικές δοκιμασίες καθίστανται αρνητικές σε διάμεσο χρόνο 50 ημέρες



Επανεκθεση ασθενούς με ιστορικό HIT σε ηπαρίνη			
Κλινική κατάσταση HIT	Ανοσολογική δοκιμασία (HIT -ELISA)	PTLs	
Οξεία	(+)	Χαμηλά	1) Καθυστέρηση επέμβασης μέχρις ότου λειτουργικές και ανοσολογικές δοκιμασίες γίνουν αρνητικές 2) Σε επείγουσα επέμβαση <u>bivalirudin</u> [#] 3) Επανεκτετασμένες PE → μείωση τίτλου αντισωμάτων → βραχεία διεγχειρητική έκθεση σε ηπαρίνη
Υποξεία	(+)	κτφ	1+2 ως ανωτέρω
Απομακρυσμένη	(-)	κτφ	Αποδεκτή η χρήση ηπαρίνης <u>αυστηρά</u> για την διεγχειρητική περίοδο

[#] άμεσος αναστολέας θρομβίνης

Ερ.11

Δύο χρόνια αργότερα ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε κ/χ αποκατάσταση σοβαρής ανεπάρκειας μητροειδούς βαλβίδας.

Ο καρδιοχειρουργός ερωτά κατά πόσον είναι ασφαλής η επαναχρησιμοποίηση ηπαρίνης κατά τη διάρκεια του χειρουργείου.

Τι θα προτείνετε ;

A) Ο ασθενής δεν κινδυνεύει από επανεμφάνιση της HIT και δύναται να λάβει ηπαρίνη χωρίς περιορισμό;

B) Ο ασθενής θα πρέπει να αποφύγει κάθε έκθεση σε ηπαρίνη ;

Γ) Είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί η ηπαρίνη μόνο κατά τη διάρκεια του χειρουργείου ;

Δ) Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί Bivalirudin (Angiox : αναστολέας θρομβίνης) αντί της ηπαρίνης ;

Ασθενής 52 ετών προήλθε στα ΤΕΠ λόγω απειλητικής για τη ζωή αναιμίας.

ΑΕ: Σημεία και συμπτώματα βαριάς αναιμίας.

Hct: 16,5% , Hb: 5,2 gr/dl ,Λευκά: 2.200/μL, Αιμοπετάλια: 70.000/μL, ΔΕΚ: 1,5%

MCV: 114fL, Χολερυθρίνη:1,4 mg/dl, LDH:2240 U/L

Ποιά από τις παρακάτω παραδοχές είναι σωστή;

- A) Η παρουσία κατακερματισμένων ερυθρών (σχιστοκύτταρα) αποκλείει τη διάγνωση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας.**
- B) Η παρουσία θρομβοπενίας + αυξημένης LDH + σχιστοκυττάρων απαιτεί άμεση έναρξη θεραπευτικών πλασμαφαιρέσεων.**
- Γ) Τιμή LDH πάνω από 10 φορές του φυσιολογικού υποδηλώνει συνήθως διήθηση μυελού από αιματολογική ή άλλη κακοήθεια.**
- Δ) Ωοειδής μακροκυττάρωση + Σχιστοκύτταρα + φυσιολογικά ΔΕΚ υποδηλώνουν αναποτελεσματική ερυθροποίηση + ενδομυελική αιμόλυση.**
- E) B+Γ+Δ**

Laboratory findings in severe megaloblastic anemia
Peripheral Blood Smear
➤ Oval macrocytosis
➤ Fragmented red cells

Αξιοσημείωτη επικάλυψη μεταξύ των ευρημάτων TTP και βαριών μορφών M.A

TTP: κατά κανόνα αυξημένα ΔΕΚ, Όχι λευκοπενία

Στη βιβλιογραφία περιστατικά MA που έχουν αρχικά αντιμετωπιστεί ως TTP με TPE

Dalsania CJ et.al A sheep in wolf's clothing. Am J Med. 2008

Tadakamalla AK et.al N Am J Med Sci. 2011

➔ Η ασθενής ξεκίνησε TPE

Biochemistry
➤ <u>Increased indirect bilirubin</u>
➤ <u>Decreased haptoglobin</u>
➤ <u>Increased lactate dehydrogenase (LDH)</u>

Ασθενής 52 ετών προήλθε στα ΤΕΠ λόγω απειλητικής για τη ζωή αναιμίας.

ΑΕ: Σημεία και συμπτώματα βαριάς αναιμίας.

Hct: 16,5% , Hb: 5,2 gr/dl ,Λευκά: 2.200/μL, Αιμοπετάλια: 70.000/μL, ΔΕΚ: 1,5%

MCV: 114fL, Χολερυθρίνη:1,4 mg/dl, LDH:2240 U/L

Ποιά από τις παρακάτω παραδοχές είναι σωστή;

A) Η παρουσία κατακερματισμένων ερυθρών (σχιστοκύτταρα) αποκλείει τη διάγνωση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας.

B) Η παρουσία θρομβοπενίας + αυξημένης LDH + σχιστοκυττάρων απαιτεί άμεση έναρξη θεραπευτικών πλασμαφαιρέσεων.

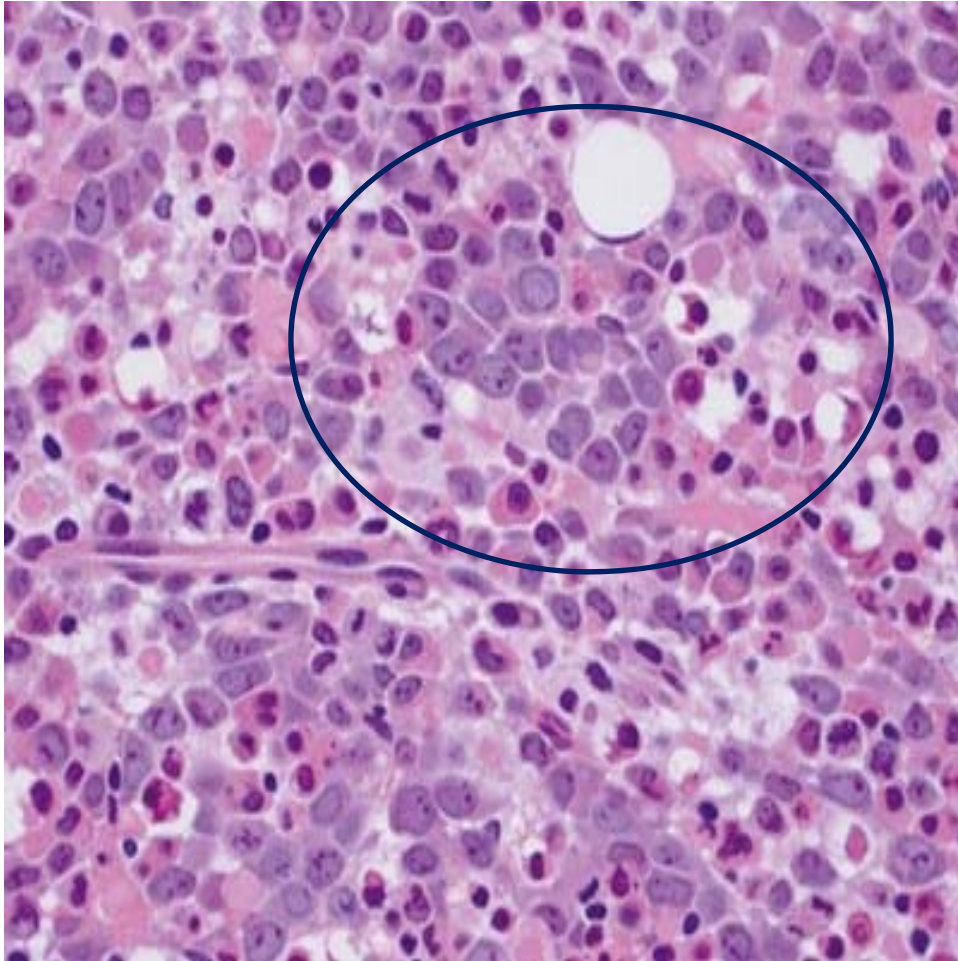
Γ) Τιμή LDH πάνω από 10 φορές του φυσιολογικού υποδηλώνει συνήθως διήθηση μυελού από αιματολογική ή άλλη κακοήθεια.

Δ) Ωοειδής μακροκυττάρωση + Σχιστοκύτταρα + φυσιολογικά ΔΕΚ υποδηλώνουν αναποτελεσματική ερυθροποίηση + ενδομυελική αιμόλυση.

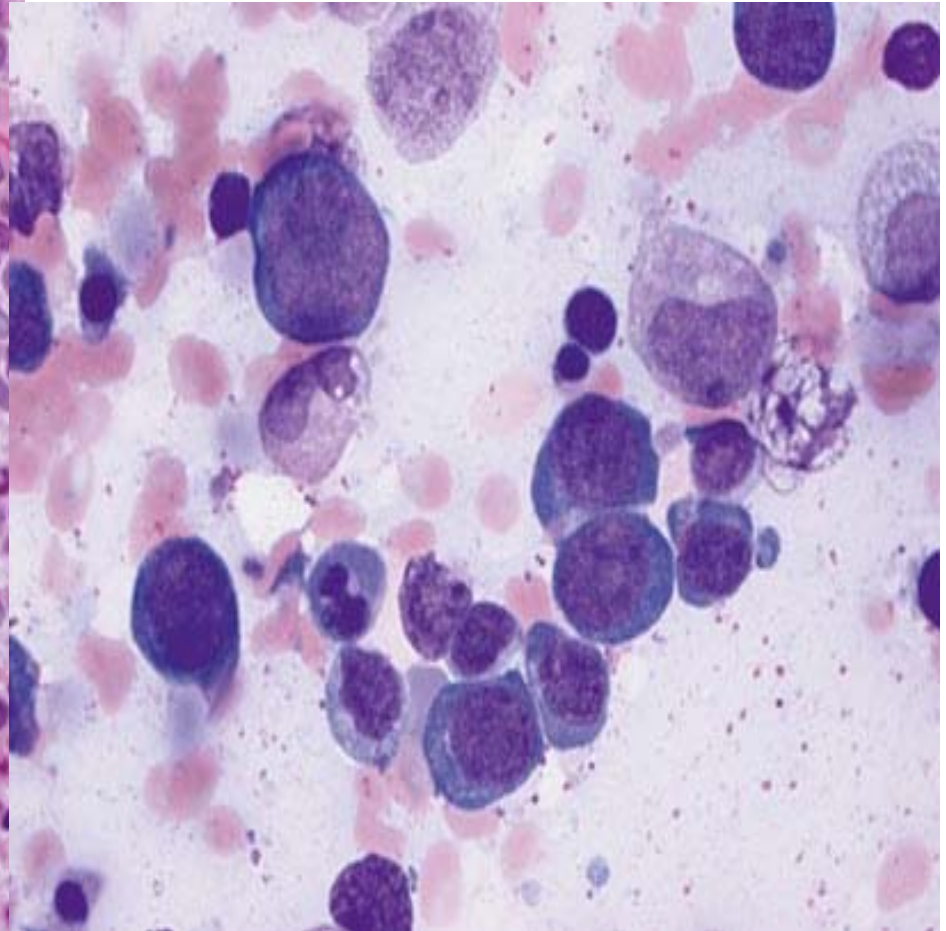
E) B+Γ+Δ



*Η ασθενής υποβάλλεται σε θεραπευτική ΤΡΕ χωρίς ανταπόκριση της αιματολογικής της εικόνας.
Γίνεται περαιτέρω διερεύνηση με ΟΜΒ + επίχρισμα μυελού + Α/Φ + Κυτταρογενετικός έλεγχος.*



Έντονα υπερκυτταρικός μυελός με αθροίσεις βλαστών και πολλά μιτωτικά χαρακτηριστικά



*Μεγαλοβλαστικοί ερυθροβλάστες σε όλα τα στάδια ωρίμανσης .
Γιγάντια ραβδοπύρηνα .
Δυσπλασία της ερυθράς .*

Ερ.13

B12 ορού : 240 pg/ml (φτ: 180–960)

Φυλλικό οξύ: 13,1 ng/ml (φτ: 2,6-14)

Ανοσοφαινότυπος μυελού (BMA) : 61% CD34+

23% glycophorin-A



ΜΔΣ/Ερυθρολευχαιμία

Ποιά είναι η καλύτερη άμεση αντιμετώπιση της ασθενούς ;

A) Έναρξη εντατικής Χ/Θ και προγραμματισμός για αλλοΜΑΚ;

B) Έναρξη υπομεθυλιωτικών παραγόντων και προγραμματισμός για αλλοΜΑΚ;

Γ) Κυανοκοβαλαμίνη 1 mg IM/ημέρα για 1 εβδομάδα, εν αναμονή νέων εξετάσεων;

Δ) Φολικό οξύ 5 mg peros ανά ημέρα εν αναμονή νέων εξετάσεων;

1) Η μελέτη μυελού με BMA και OMB σε ασθενή με βαριά Μ.Α ΔΕΝ αποτελεί αρχικά μέρος της διαγνωστικής διαδικασίας και μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά διαγνωστικά λάθη

2) Η αυξημένη κυτταροβρίθεια + αριστερή στροφή + άωρη εμφάνιση ερυθράς και μυελικής σειράς , έντονη δυσπλασία κυρίως της ερυθράς ➔ λανθασμένη διάγνωση ΜΔΣ /ΟΜΛ

Kim M et al Acta Haematol. 2011

Parmentier S et.al Ann Hematol. 2012

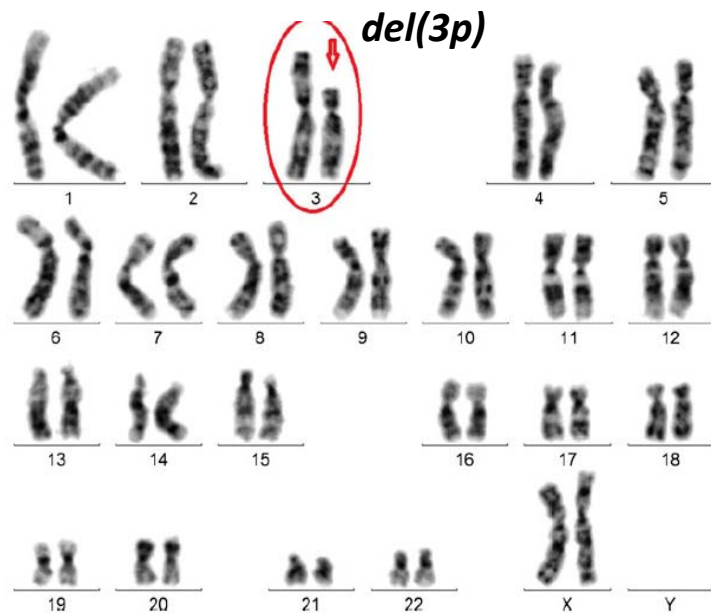
Shah DR et.al Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014

3) Καρυοτυπικές ανωμαλίες στην ΜΑ: Ευθραυστότητα χρωμοσωμάτων , όχι σταθερά χαρακτηριστικές (recurrent) χρωμοσωματικές αλλοιώσεις ΜΔΣ

Parmentier S et.al Ann Hematol. 2012

Chintagumpala MM et.al J Pediatr Hematol Oncol 1996

Wollman MR et.al J Pediatr Hematol Oncol 1996



Για τη συγκεκριμένη ασθενή :

➤ Άμεση αντιμετώπιση ως ΜΔΣ/ΟΜΛ με Χ/Θ ➔ σοβαρό λάθος

Η θεραπευτική ανταπόκριση της ΜΑ στη θεραπεία είναι εντυπωσιακή :

Αύξηση των ΔΕΚ σε 1 εβδομάδα

Αύξηση της Hb κατά 2 μονάδες / εβδομάδα

➤ Αντιμετώπιση για 1 εβδομάδα με Κυανοκοβαλαμίνη 1 mg IM/ημέρα X3 ημέρες και μετά

ανά εβδομάδα εν αναμονή της οριστικής απάντησης της ΟΜΒ

➔ αποδεκτή θεραπευτική προσέγγιση

Επιπρόσθετες εξετάσεις :

MethylMalonic Acid 4.300 nmol/L (normal <400)

Total Homocysteine 44.2 umol/L (normal <14)

Negative anti-intrinsic factor antibodies.

Ερ.13

B12 ορού : 240 pg/ml (φτ: 180–960)

Φυλλικό οξύ: 13,1 ng/ml (φτ: 2,6-14)

Ανοσοφαινότυπος μυελού (BMA) : 61% CD34+

23% glycophorin-A



ΜΔΣ/Ερυθρολευχαιμία

Ποιά είναι η καλύτερη άμεση αντιμετώπιση της ασθενούς ;

A) Έναρξη εντατικής Χ/Θ και προγραμματισμός για αλλοΜΑΚ;

B) Έναρξη υπομεθυλιωτικών παραγόντων και προγραμματισμός για αλλοΜΑΚ;

Γ) Κυανοκοβαλαμίνη 1 mg IM/ημέρα για 1 εβδομάδα, εν αναμονή νέων εξετάσεων;

Δ) Φολικό οξύ 5 mg peros ανά ημέρα εν αναμονή νέων εξετάσεων;

Ερ.14

Γυναίκα 36 ετών με γνωστό ιστορικό υποτροπιάζουσας TTP από 10ετίας .

Αντιμετωπίζεται με TPE + ώσεις vncristine

Στο παρελθόν : ΑΕΕ με δυσαρθρία , αδυναμία άνω άκρου.

PTLs + χολερυθρίνη+ LDH: κτφ Σχιστοκύτταρα(-)

MRI : Έμφρακτο στο φλοιό

Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή
+ παρακολούθηση

3 εβδ. μετά το ΑΕΕ: Θρομβοπενία + Αιμόλυση + Σχιστοκύτταρα

Αγωγή: TPE + Πρεδνιζόνη → Βελτίωση νευρολογικής συνδρομής + Αιμόλυσης

Τους τελευταίους 15 μήνες υποτροπιάζοντα - αυτοπεριοριζόμενα επεισόδια ζάλης , θόλωσης όρασης. Επανελημμένες ΓΑ + LDH+ B/X κτφ

Πως θα προσεγγίζατε την ασθενή;

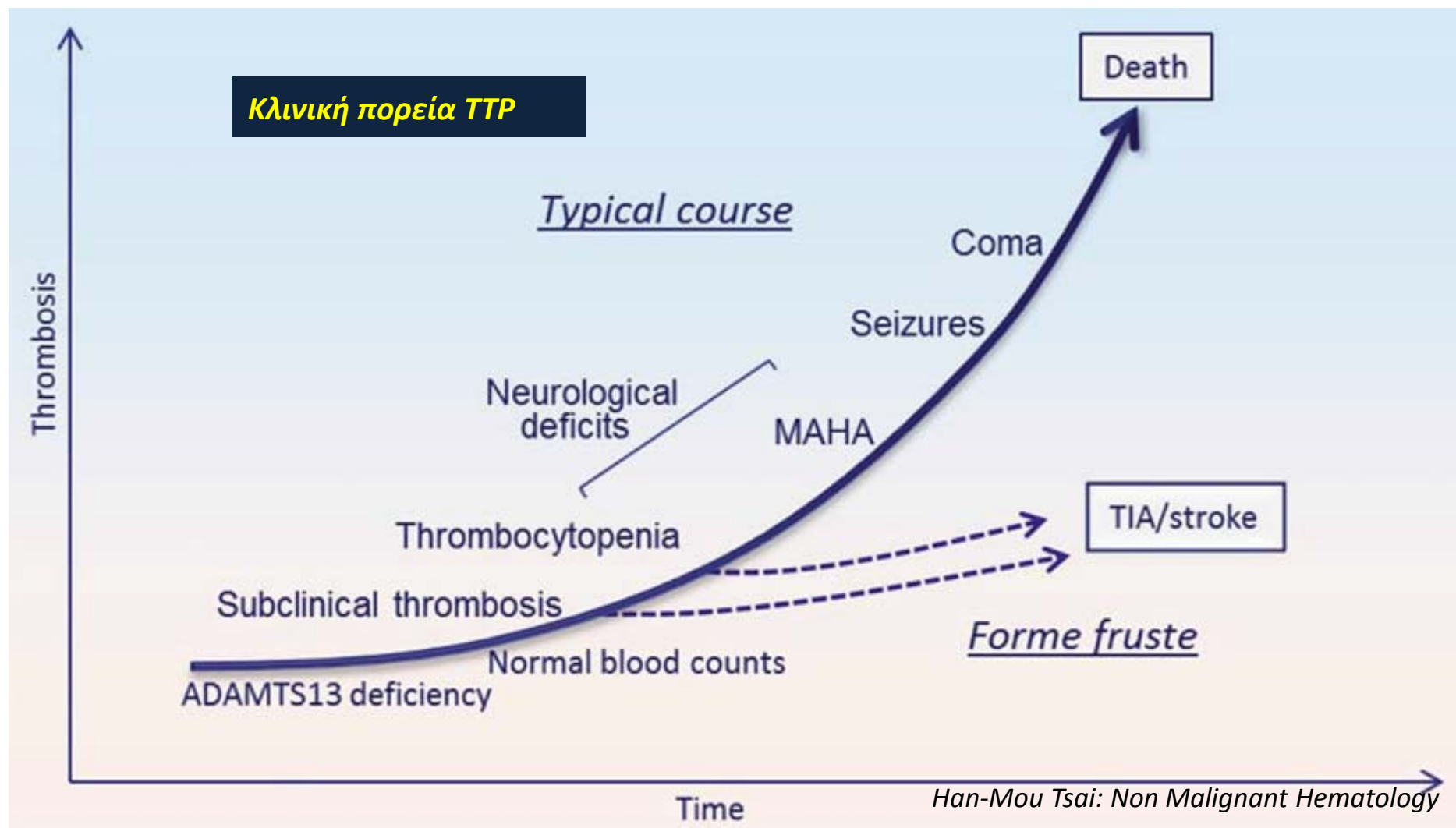
A) Τα συμπτώματα είναι άσχετα με το ιστορικό της ασθενούς;

B) Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη ± νεώτερο αντιαιμοπεταλιακό ;

Γ) Αντιπηκτική αγωγή με warfarin ή νεώτερα αντιπηκτικά ;

Δ) Συνδυασμένη αντιαιμοπεταλιακή + αντιπηκτική αγωγή ;

Ε) Προσδιορισμός ADAMTS13 ;



➤ ΤΤΡ με συμπτώματα ΑΕΕ χωρίς Θρομβοπενία + ΜΑΗΑ

➤ ΤΤΡ ασυνήθους αιτία σοβαρού ΑΕΕ : Πάντα στη ΔΔ εφόσον υπάρχει ιστορικό ΤΤΡ

Ή ηλικία <50 ετών έστω και επί απουσίας Θρομβοπενίας ή ΜΑΗΑ

Ή περιπτώσεις με οριακή θρομβοπενία ή ανεξήγητη ΜΑΗΑ

Θεραπευτικά προβλήματα στην TTP

Renal failure	Search for causes of renal failure when sCr > 2.5 mg/dL	Acquired TTP: No or mild renal function impairment. Congenital TTP may cause acute or chronic renal failure sCr > 2.5 mg/dl: Rare , search another cause of renal failure
The increase of platelet count stalls during TPE	<u>ADAMTS13 activity assay</u>	<u>ADAMTS13 <10 %: Intensify TPE .</u> <u>Add rituximab if it is not already started</u>
Persistent TTP or frequent relapses	Rituximab	Highly effective in weaning the patients off plasma exchange
Exacerbation or death during TPE	Preemptive Rituximab	<u>Preemptive rituximab: Preventing exacerbation or death after 1 week of treatment</u> <u>Not early exacerbation or death</u>
Late relapses	<u>Preemptive rituximab guided by monthly ADAMTS13 activity</u>	<u>Decrease in ADAMTS13 typically precedes a relapse by several weeks to months.</u> <u>Rituximab I when ADAMTS13 20–30 %</u>
Subclinical Thrombosis in pts with congenital TTP with no symptoms and normal platelet counts	Plasma transfusion	Increased PTLs 1–3 days after plasma transfusion → Subclinical thrombosis → Indication of maintenance plasma therapy

Στη περίπτωση της ασθενούς:

- **Η δραστικότητα του ADAMS13 της ασθενούς είναι επανειλημμένα < 10%**
- **Τα συμπτώματα επιμένουν μετά από 4 μηνιαίους κύκλους IV endoxan + prednisone και διατηρείται η δραστικότητα ADAMS13 <10%**
- **Υποχώρηση συμπτωμάτων όταν η δραστικότητα ADAMS13 ➔21% (ΦΤ: 79-127%) μετά από 4 εβδομαδιαίους κύκλους Rituximab ➔ δραστικότητα 79% μετά από 8 κύκλους rituximab**

Results of the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Hercules Study of Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Marie Scully, Spero R Cataland, Flora Peyvandi, Paul Coppo, Paul Knöbl, Johanna A. Kremer Hovinga, Ara Metjian, Javier de la Rubia, Katerina Pavenski, Filip Callewaert, Debjit Biswas, Hilde De Winter and Robert K. Zeldin
ASH 2017

N: 145 patients suffering acute episodes of aTTP. Randomization 1:1

Primary endpoint : PTLs response $\geq 150 \times 10^9/L$ with stop of daily PE within 5 days.

Secondary :

The 1st composite of aTTP-related death, aTTP recurrence, or major thromboembolic event during the study drug treatment period.

The 2nd recurrences during the entire study period, including the follow up period.

The 3^d refractoriness to therapy, defined as absence of platelet count doubling after 4 days of treatment and LDH still above normal.

The 4th was the time to normalization of 3 organ damage markers: LDH, cardiac troponin I and serum creatinine.

➤ ***PTLs normalization rate 1.55 (95% CI 1.10 - 2.20) ($p < 0.01$)***

➤ ***Caplacizumab → 74% reduction in TTP-related death, recurrence of TTP, or a major thromboembolic event ($p < 0.0001$)***

➤ ***During the overall study period, 28 patients in the placebo group experienced a recurrence versus vs 9 patients in the caplacizumab group, a 67% reduction ($p < 0.001$)***

➤ ***Treatment with caplacizumab was associated with a trend toward faster normalization of the 3 organ damage markers.***

Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Flora Peyvandi, M.D., Ph.D., Marie Scully, M.D., Johanna A. Kremer Hovinga, M.D., Spero Cataland, M.D., Paul Knöbl, M.D., Haifeng Wu, M.D.,* Andrea Artoni, M.D., John-Paul Westwood, M.D., Magnus Mansouri Taleghani, M.D., Bernd Jilma, M.D., Filip Callewaert, Ph.D., Hans Ulrichs, Ph.D., Christian Duby, M.D., and Dominique Tersago, M.D., for the TITAN Investigators†

NEJM ; 2016

N= 75 pts 36 caplacizumab 10 mg SC during TPE + 30 d
39 placebo

Primary end point: Time to a response, PTLs 150000/ μ l (x 48 h)
LDH < 2 x normal

Secondary end points: Exacerbations and Relapses.

Median time to response: (PTE naïve 69 pts)

caplacizumab 3.0 days (95% CI , 2.7 to 3.9)

placebo group 4.9 days (95% CI, 3.2 to 6.6)

Post hoc analysis N: 58 pts with baseline activity ADAMTS13 < 10%

3.0 days (95% CI, 2.7 to 4.3) caplacizumab vs 4.6 days (95% CI, 3.0 to 5.9) placebo

During the 1-month follow-up period: Relapse 8 pts in the caplacizumab group vs 0 in placebo

Bleeding-related event mild / moderate 19 (54%) vs 14 (38%)

Ερ.14

Γυναίκα 36 ετών με γνωστό ιστορικό υποτροπιάζουσας TTP από 10ετίας .

Αντιμετωπίζεται με TPE + ώσεις vncristine

Στο παρελθόν : ΑΕΕ με δυσαρθρία , αδυναμία άνω άκρου.

PTLs + χολερυθρίνη+ LDH: κτφ Σχιστοκύτταρα(-)

MRI : Έμφρακτο στο φλοιό

Αντιαιμοπεταλιακή
αγωγή +
παρακολούθηση

3 εβδ. μετά το ΑΕΕ: Θρομβοπενία + Αιμόλυση + Σχιστοκύτταρα

Αγωγή: TPE + Πρεδνιζόνη → Βελτίωση νευρολογικής συνδρομής + Αιμόλυσης

Τους τελευταίους 15 μήνες υποτροπιάζοντα - αυτοπεριοριζόμενα επεισόδια ζάλης , θόλωσης όρασης.

Επανειλημμένες ΓΑ + LDH+ B/X κτφ

Πως θα προσεγγίζατε την ασθενή;

A) Τα συμπτώματα είναι άσχετα με το ιστορικό της ασθενούς;

B) Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη ± νεώτερο αντιαιμοπεταλιακό ;

Γ) Αντιπηκτική αγωγή με warfarin ή νεώτερα αντιπηκτικά ;

Δ) Συνδυασμένη αντιαιμοπεταλιακή + αντιπηκτική αγωγή ;

E) Προσδιορισμός ADAMTS13 ;

Ερ.15

Ποιά από τις εξής παραδοχές θεωρείτε ότι είναι σωστή ;

- A) Αρνητικός μοριακός έλεγχος αποκλείει τη διάγνωση aHUS**
- B) Οι μοριακές βλάβες δεν έχουν προγνωστική σημασία για τη βαρύτητα του aHUS**
- Γ) Ο προσδιορισμός των C3, C4, του παράγοντα B του συμπληρώματος B (CFB), ή των προϊόντων ενεργοποίησης του συμπληρώματος (πχ C3a, C5a, και C5b-9) είναι ευαίσθητοι και ειδικοί δείκτες για aHUS**

Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy

M. Noris et.al ; Blood 2014

N= 44 PTS

- ***Circulating levels of C3, SC5b-9, and C5a are normal in a substantial fraction of aHUS patients even during the acute phase***
- ***Serum C3 and plasma SC5b-9 and C5a are not suitable markers of complement activation in this disease***
- ***In 8 eculizumab-treated aHUS patients, C3/SC5b-9 circulating levels did not change posteculizumab***

Μοριακές μέθοδοι για τη διάγνωση aHUS		
Δοκιμασία	<i>ELISA for antibodies of CFH</i>	Εξειδικευμένα εργαστήρια –όχι ρουτίνα
	<i>Gene sequencing analysis of CFH, CD46, CFI, THBD, CFB, C3, and DGKE</i>	
Περιορισμοί	<i>Η εφαρμοζόμενη sequencing μπορεί να παραλείπει ελλείμματα εξονίων και να μη δείχνει μεταλλάξεις που να επηρεάζουν τη μεταγραφή των γονιδίων</i> <i>Παθολογικά αποτελέσματα μόνο στο 40-75% ασθενών με ελαττωματική ρύθμιση του συμπληρώματος</i>	<u>Αρνητικά αποτελέσματα δεν αποκλείουν τη διάγνωση του aHUS</u> <i>Μεταλλάξεις πάνω από ένα γονίδιο στο 10-40% των ασθενών</i> <u>Προγνωστική αξία μόνο με τη μετάλλαξη CD46</u> <i>Δεν σχετίζονται με σοβαρότητα της νόσου</i>
Ενδείξεις	➤ΟΝΑ και ΜΑΗΑ/Τ χωρίς εμφανή αιτία ➤Παρουσία ΤΜΑ σε βιοψία νεφρού ±ΜΑΗΑ/Τ ➤Τελικού σταδίου ΧΝΑ αγνώστου αιτιολογίας πριν τη μεταμόσχευση νεφρού	

Issue	Comments
Plasma exchange (PEX) should be replaced by eculizumab as the treatment of choice unless TTP is not yet excluded or there is active infection	With plasma therapy, the case fatality rate is approximately 20 % and only ~40 % of the cases are alive, relapse-free, and not on dialysis support by the end of the first year
	For individual patients, the response to plasma exchange is unpredictable
	Some patients require maintenance plasma exchange, which is difficult to manage and disruptive for quality of life
	In clinical trials, eculizumab is effective for patients not responding to plasma exchange and safely replaces plasma exchange for patients requiring maintenance therapy
Assessment of response to eculizumab	Thrombocytopenia: the response to eculizumab is predictable – steady increase of platelet count by day 3, normalizing by day 7 in most patients unless there is comorbidity
	Extrarenal complications: steady resolution by day 7 and remission by day 14
	LDH: normalization may take up to a few months
	Blood pressures: stabilizing after 2 weeks of treatment
	Renal function: rapid recovery in 2 weeks, slow improvement over many months, or no response at all
	Ecuzumab may be ineffective in patients with certain C5 polymorphisms found among Asians
Duration of treatment	In principle the treatment should be indefinite
	A program of managed tapering, in which ecuzumab is gradually tapered off, may be an option in selected patients with no symptoms, stable kidney function and blood pressures, and ready access to expert evaluation when necessary
	Prompt re-treatment is indicated if there is even the slightest evidence of relapsing disease activity (symptoms, newly unstable blood pressures, worsening kidney function, decreasing platelet counts, elevated LDH)
	Platelet count alone is inadequate to represent disease activity of AHUS
Risk of treatment	There is a small but serious risk of fulminant meningococcal infection
	Vaccination is mandatory
	A prophylactic antibiotic is indicated until 2 weeks after vaccination

Ερ.15

Ποιά από τις εξής παραδοχές θεωρείτε ότι είναι σωστή ;

- A) Αρνητικός μοριακός έλεγχος αποκλείει τη διάγνωση aHUS**
- B) Οι μοριακές βλάβες δεν έχουν προγνωστική σημασία για τη βαρύτητα του aHUS**
- Γ) Ο προσδιορισμός των C3, C4, του παράγοντα B του συμπληρώματος B (CFB), ή των προϊόντων ενεργοποίησης του συμπληρώματος (πχ C3a, C5a, και C5b-9) είναι ευαίσθητοι και ειδικοί δείκτες για aHUS**

Ερ.16

Ασθενής 45 ετών πρόκειται να υποβληθεί σε θεραπευτική απόξεση για μητρορραγία.

Ατομικό, οικογενειακό αναμνηστικό ελεύθερο. Δεν υπάρχει προηγούμενη ΓΑ.

Όχι φάρμακα. Όχι τοκετός ή χειρουργική επέμβαση.

ΑΕ: κτφ, Εργαστηριακός έλεγχος: κτφ, PT, INR, aPTT, ινωδογόνο: κτφ.

Αιμοπετάλια 120.000/μl, επίχρισμα ΠΑ: κτφ.

Ποιά θεωρείται σαν τη καλύτερη προσέγγιση του προβλήματος της ασθενούς;

A) Η ασθενής έχει ήπια ITP η οποία ευθύνεται για την μητρορραγία;

B) Η ασθενής έχει ήπια ITP, αλλά η μητρορραγία είναι ανεξάρτητη;

Γ) Η ήπια θρομβοπενία έχει αβέβαιη σημασία, και είναι απίθανο να ευθύνεται για τη μηνορραγία;

Δ) Τιμή αιμοπεταλίων 120.000/μl δεν δικαιολογεί την αιμορραγική διάθεση;

Πρωτοπαθής ITP :

- Αυτοάνοση νόσος
- Μεμονωμένη θρομβοπενία < 100.000/μl
- Απουσία άλλης αιτίας ή διαταραχής, η οποία να δικαιολογεί τη θρομβοπενία

Δευτεροπαθής ITP:

- Όλες οι άλλες ανοσολογικής αιτιολογίας θρομβοπενίες

Συμπτώματα αιμορραγίας :

Σπάνιες αιμορραγικές εκδηλώσεις με $PLTs > 30.000-50.000/\mu l$

Τιμή $PLTs > 50.000/\mu l$ κατά κανόνα είναι τυχαίο εύρημα

➔ **Απίθανο η μητρορραγία της ασθενούς να οφείλεται στη θρομβοπενία**

D.B Cines, R.Mcmillan Annu Rev Med. 2005

Σημασία 'οριακής' θρομβοπενίας 100-150.000/μl → Ακαθόριστη

- 1) Ακραία απόκλιση φυσιολογικής τιμής
- 2) Προοπτική παρακολούθηση (διάμεσος χρόνος 64 μήνες) N=217 ατόμων χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα με **PTLs 100-150.000/μl** σε τυχαίο έλεγχο:

Αυτόματη αποκατάσταση ή διατήρηση σταθερής τιμής χωρίς άλλη νοσηρότητα: **64%**

Η 10-ετής πιθανότητα εμφάνισης ITP με $PTLs < 100.000/\mu l$: **6,9%**

Η 10-ετής πιθανότητα εμφάνισης άλλου αυτοανόσου νοσήματος : **12%** (γυναίκες 85%)

R. Stasi et.al PLoS Medicine 2006

Παρότι η ασθενής έχει ελεύθερο οικογενειακό και ατομικό ιστορικό για αιμορραγία
Ο συνδυασμός **θρομβοπενίας** (που δεν δικαιολογεί την αιμορραγία) + **μητρορραγίας**
(συνήθης εκδήλωση νόσου von Willebrand) επιβάλλει διερεύνηση για νόσο **von Willibrand** τύπου IIB

Ερ.16

Ασθενής 45 ετών πρόκειται να υποβληθεί σε θεραπευτική απόξεση για μητρορραγία.

Ατομικό, οικογενειακό αναμνηστικό ελεύθερο. Δεν υπάρχει προηγούμενη ΓΑ.

Όχι φάρμακα. Όχι τοκετός ή χειρουργική επέμβαση.

ΑΕ: κτφ, Εργαστηριακός έλεγχος: κτφ, PT, INR, aPTT, ινωδογόνο: κτφ.

Αιμοπετάλια 120.000/μl, επίχρισμα ΠΑ: κτφ.

Ποιά θεωρείται σαν τη καλύτερη προσέγγιση του προβλήματος της ασθενούς;

A) Η ασθενής έχει ήπια ITP η οποία ευθύνεται για την μητρορραγία;

B) Η ασθενής έχει ήπια ITP, αλλά η μητρορραγία είναι ανεξάρτητη;

Γ) Η ήπια θρομβοπενία έχει αβέβαιη σημασία, και είναι απίθανο να ευθύνεται για τη μηνορραγία;

Δ) Τιμή αιμοπεταλίων 120.000/μl δεν δικαιολογεί την αιμορραγική διάθεση;

Ερ.17

Άνδρας 57 ετών τη τελευταία εβδομάδα εμφανίζει μικροπετέχειες κορμού –άκρων. Αίσθημα επιδεινούμενης κόπωσης τις τελευταίες 2-3 εβδομάδες.

Λοιπό ιστορικό ελεύθερο. Ήπιος υποθυρεοειδισμός, αρτηριακή υπέρταση. *lisinopril*.

Λαμβάνει T4 και

ΑΕ: Πορφυρικό και πετεχειώδες εξάνθημα άνω και άκρων.

Ηπατο-σπληνομεγαλία (-), Λεμφαδενοπάθεια (-).

Hb: 12.9 gr/dl, WBC: 6.300/μl, PL:5.000/μl. Επίχρισμα ΠΑ: Θρομβοπενία, λοιπά κτφ.

B/Χ έλεγχος: κτφ

Ποιά θεωρείτε ως τη πιθανότερη αιτία θρομβοπενίας;

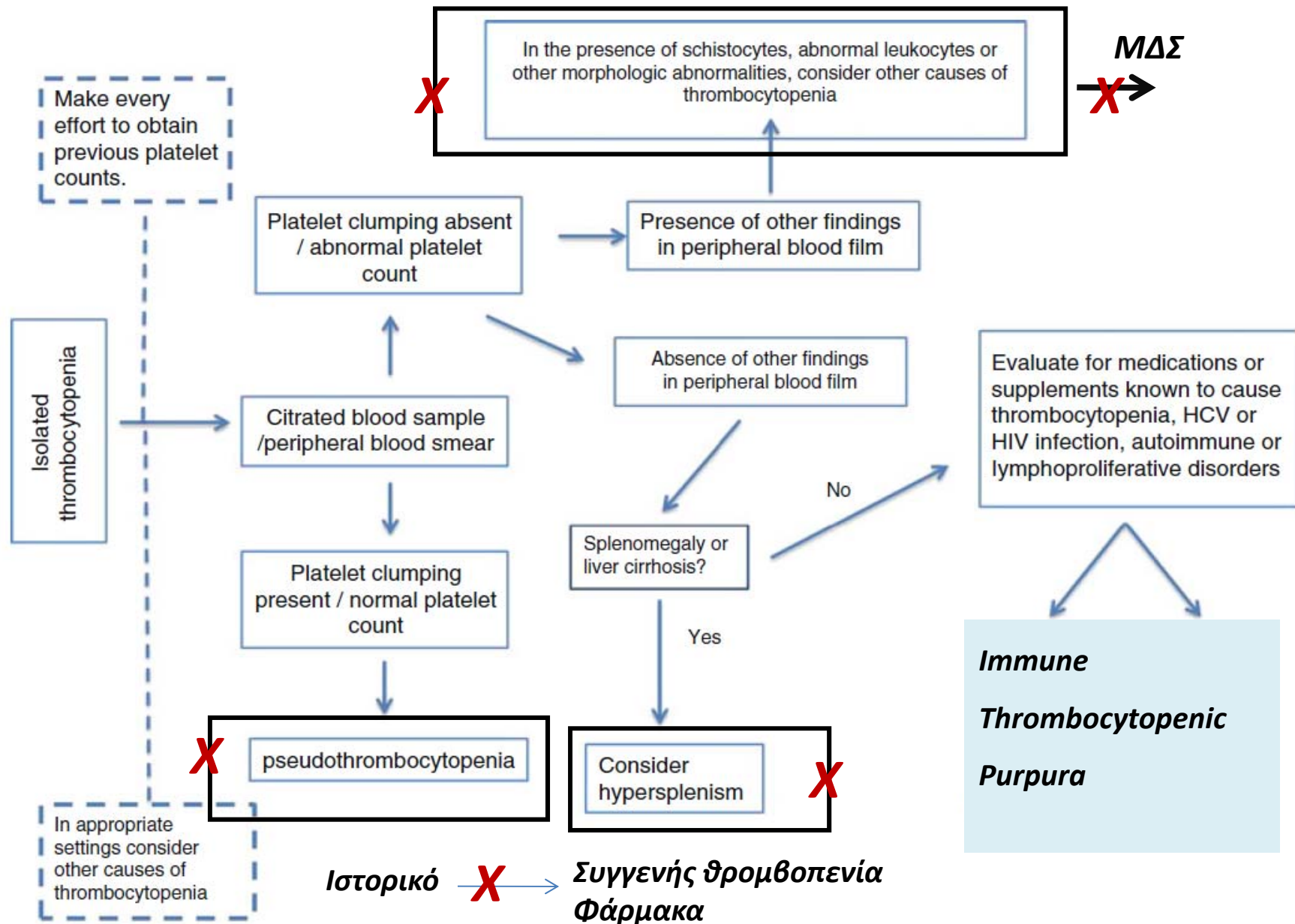
A) Άνοση Θρομβοπενική Πορφύρα (ITP);

B) Θρομβοπενία από φάρμακα;

Γ) Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο;

Δ) Συγγενούς αιτιολογίας θρομβοπενία;

Σχηματική προσέγγιση ασθενούς με πιθανή ΙΤΡ



Ερ.17

Άνδρας 57 ετών τη τελευταία εβδομάδα εμφανίζει μικροπετέχειες κορμού –άκρων. Αίσθημα επιδεινούμενης κόπωσης τις τελευταίες 2-3 εβδομάδες.

Λοιπό ιστορικό ελεύθερο. Ήπιος υποθυρεοειδισμός, αρτηριακή υπέρταση. *lisinopril*.

Λαμβάνει T4 και

ΑΕ: Πορφυρικό και πετεχειώδες εξάνθημα άνω και άκρων.

Ηπατο-σπληνομεγαλία (-), Λεμφαδενοπάθεια (-).

Hb: 12.9 gr/dl, WBC: 6.300/μl, PL:5.000/μl. Επίχρισμα ΠΑ: Θρομβοπενία, λοιπά κτφ.

B/Χ έλεγχος: κτφ

Ποιά θεωρείτε ως τη πιθανότερη αιτία θρομβοπενίας;

A) Άνοση Θρομβοπενική Πορφύρα (ITP);

B) Θρομβοπενία από φάρμακα;

Γ) Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο;

Δ) Συγγενούς αιτιολογίας θρομβοπενία;

Ο ασθενής ζητά να μάθει γιατί ανέπτυξε ITP και ποιά η καλύτερη θεραπεία.

Ποιά εξέταση θα επιλέγατε που θα βοηθούσε στη απάντηση;

A) Έλεγχος HCV + HIV;

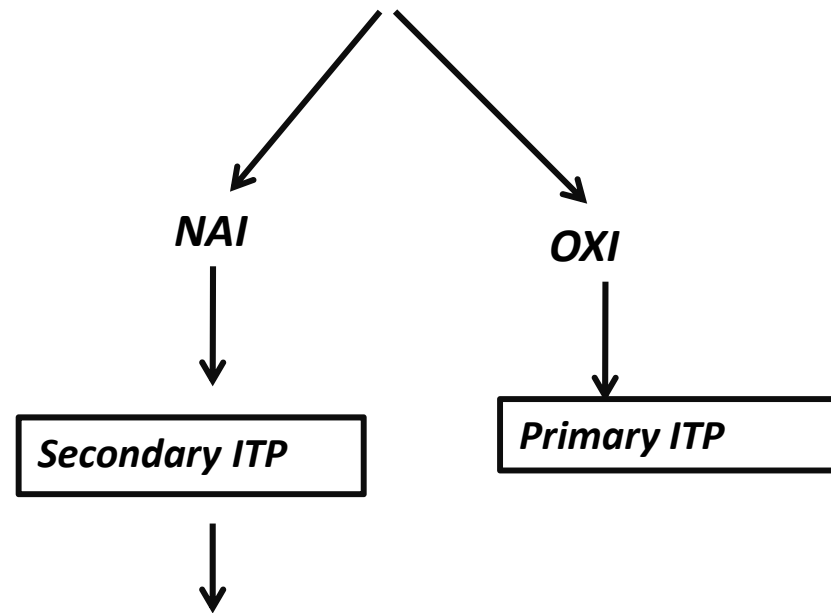
B) Αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα;

Γ) Αντιφωσφολιδικά αντισώματα;

*Δ) Ορολογικός έλεγχος για *Helicobacter pylori*;*

E) Οστεομυελική βιοψία και μελέτη μυελού ;

- *Medications / Supplements know to cause thrombocytopenia*
- *HCV, HIV infection*
- *Autoimmune / Lymphoproliferative disorders/ Immunodeficiencies*



Μπορεί η θρομβοπενία να προηγείται για αρκετά χρόνια

Provan D. et.al .International consensus guidelines of pITP . Blood 2010
Neunert C. e.al ASH guidelines Blood 2011

1) Helicobacter pylori testing:

Ο έλεγχος H. pylori infection, με **urea breath test or the stool antigen test**, στη διερεύνηση ενήλικα με τυπική ITP μπορεί να έχει κλινική αξία . (evidence level IIa).

Ορολογική μέθοδος : Μικρότερη ευαισθησία και ειδικότητα . Ψευδώς θετικά αποτελέσματα μετά από θεραπεία με IVIg.

Ανταποκρίσεις της ITP μετά εκρίζωση H.Pylori στην Ασία @ Ν.Ευρώπη

Στις ΗΠΑ οι ανταποκρίσεις ασυνήθεις (Kuwana M. World J Gastroenterol 2014 ; Michel M et al. Blood 2004)

2) Antiplatelet antibody assays: glycoprotein-specific antibody testing.

Δεν συνιστάται σαν βασικός έλεγχος .

Platelet-associated IgG (PaiGg) είναι αυξημένα και σε **immune and non-immune thrombocytopenia**

3) Antiphospholipid antibodies. (APLA), **anti-anticardiolipin and lupus anticoagulant.**

Περίπου 40% σε ενήλικες με τυπική εμφάνιση ITP.

Δεν φαίνεται να επηρεάζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία της ITP. Πιθανή αύξηση θρομβωτικών

Συνήθης έλεγχος **δεν συνιστάται επί απουσίας συμπτωμάτων antiphospholipid syndrome.**

4) Antinuclear antibodies. Θετική εξέταση (ANA) μπορεί να είναι δείκτης χρονιότητας στη παιδική ITP .

5) HIV and HCV testing: Θρομβοπενία με λοίμωξη HIV και HCV κλινικά δύσκολα διακρίνεται από pITP.

Μπορεί να προηγείται αρκετά χρόνια της εμφάνισης άλλων συμπτωμάτων.

<<Routine serologic evaluation for HIV and/or HCV ... regardless of local background prevalence and personal risk factors documented in the patient history, is recommended>>. (evidence level IIa)

Ο ασθενής ζητά να μάθει γιατί ανέπτυξε ITP και ποιά η καλύτερη θεραπεία.

Ποιά εξέταση θα επιλέγατε που θα βοηθούσε στη απάντηση;

A) Έλεγχος HCV + HIV;

B) Αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα;

Γ) Αντιφωσφολιδικά αντισώματα;

*Δ) Ορολογικός έλεγχος για *Helicobacter pylori*;*

E) Οστεομυελική βιοψία και μελέτη μυελού ;

Ποιά θεωρείτε ως την ιδανικότερη αρχική θεραπεία για τον συγκεκριμένο ασθενή;

A) Κορτικοστεροειδή per os;

B) Rituximab (MabThera);

Γ) Μετάγγιση αιμοπεταλίων;

Δ) Κορτικοστεροειδή IV + IV Ανοσοσφαιρίνη ;

Ε) Αγωνιστή TPO-R (Eltrombopag/Romiplostim);

➤ Δεν υπάρχει απόλυτο κατώτερο όριο έναρξης θεραπείας:

➤ Όριο $PTLs < 30.000/\mu l$ (grade 2C).

<< *The decision to treat should be based on:*

Individual patient's severity of bleeding

Bleeding risk : (eg, previous bleeding episodes, coincident risk factors for bleeding such as hypertension and **age**)

Activity level : (eg, playing contact sports)

Likely side effects of treatment

Patient preferences >>

(Neunert C. et.al ASH guidelines Blood 2011)

Ηλικία: Ασθενείς > **60 ετών** και $PTLs < 30.000/\mu L \rightarrow$ 5-ετής κίνδυνος θανατηφόρου αιμορραγίας **48% vs 2.2%** ηλικίας < **40 ετών**.

(Cohen YC et.al Arch Inter Med 2000)

First-line treatment options for adult ITP patients			
Corticosteroids	~ Response rate	~Time to response	Duration of SR
Dexamethasone 40 mg /d x 4 d /2-4 wk 1-4 cycles	Up to 90% initially	Several days to several weeks	50%-80% with 3-6 cycles (during 2-5 y of follow-up)
Methylprednisolone 30 mg/kg/d for 7 d	As high as 95%	HDMP 4.7 d vs Prednisone 8.4 d	SR 23% (39 mo) (> 50 .000/ μ l)
Prednis(ol)one 0.5-2 mg/kg/d for 2-4 wk	70%-80% initially	Several days to several weeks	Uncertain; estimated 10-y DFS 13%-15%
IVIg			
0.4 g/kg/d X 5 d or 1 g/kg/d X 1-2 d	Up to 80% initially; 50% normal PTLs	Rapid; many respond in 24 h; typically 2-4 d	Transient; PTLs to pretreatment levels 2-4 wk after. SR rare
IV anti-D			
50-75 μ g/kg	Initial response rate similar to IVIg (dose dependent)	4-5 d	Typically last 3-4 wk but may persist for months in some patients

Provan D. et.al .International consensus guidelines of pITP . Blood 2010

Μεταγγίσεις PTLs σε επείγουσες απειλητικές αιμορραγικές καταστάσεις στην ITP

Συνήθως βραχύβιο το αποτέλεσμα.

Αλλά μετάγγιση PTLs ➔ αξιοσημείωτη αύξηση PTLs σε πολλούς ασθενείς

Αγωνιστές TPO-R : 2^{ης} γραμμής θεραπεία σε ανθεκτική/υποτροπιάζουσα νόσο

Ποιά θεωρείτε ως την ιδανικότερη αρχική θεραπεία για τον συγκεκριμένο ασθενή;

A) Κορτικοστεροειδή per os;

B) Rituximab (MabThera);

Γ) Μετάγγιση αιμοπεταλίων;

Δ) Κορτικοστεροειδή IV + IV Ανοσοσφαιρίνη ;

Ε) Αγωνιστή ΤΡΟ-R (Eltrombopag/Romiplostim);

Ερ.20

Ασθενής γυναίκα 19 ετών διαγνώστηκε πριν 1 ½ έτος με ITP με PL: 12.000/μλ.

Αρχική θεραπεία Prednisone → Πλήρης ανταπόκριση → Φάση διακοπής → **Υποτροπή.**

2^{ης} γραμμής θεραπείας: Επανειλημμένοι κύκλοι Κορτικοειδών → Υποτροπή.

Θέλει να <<απαλλαγεί>> από τη νόσο, της προτάθηκε ως λύση η σπληνεκτομή.

Προσέρχεται για 2^η γνώμη πριν υποβληθεί σε σπληνεκτομή.

Τι θα προτείνατε στην ασθενή σαν θεραπεία με μακροχρόνια ανταπόκριση;

A) Αγωνιστές του υποδοχέα θρομβοποιητίνης (Romiplostim , Eltrombopag) ;

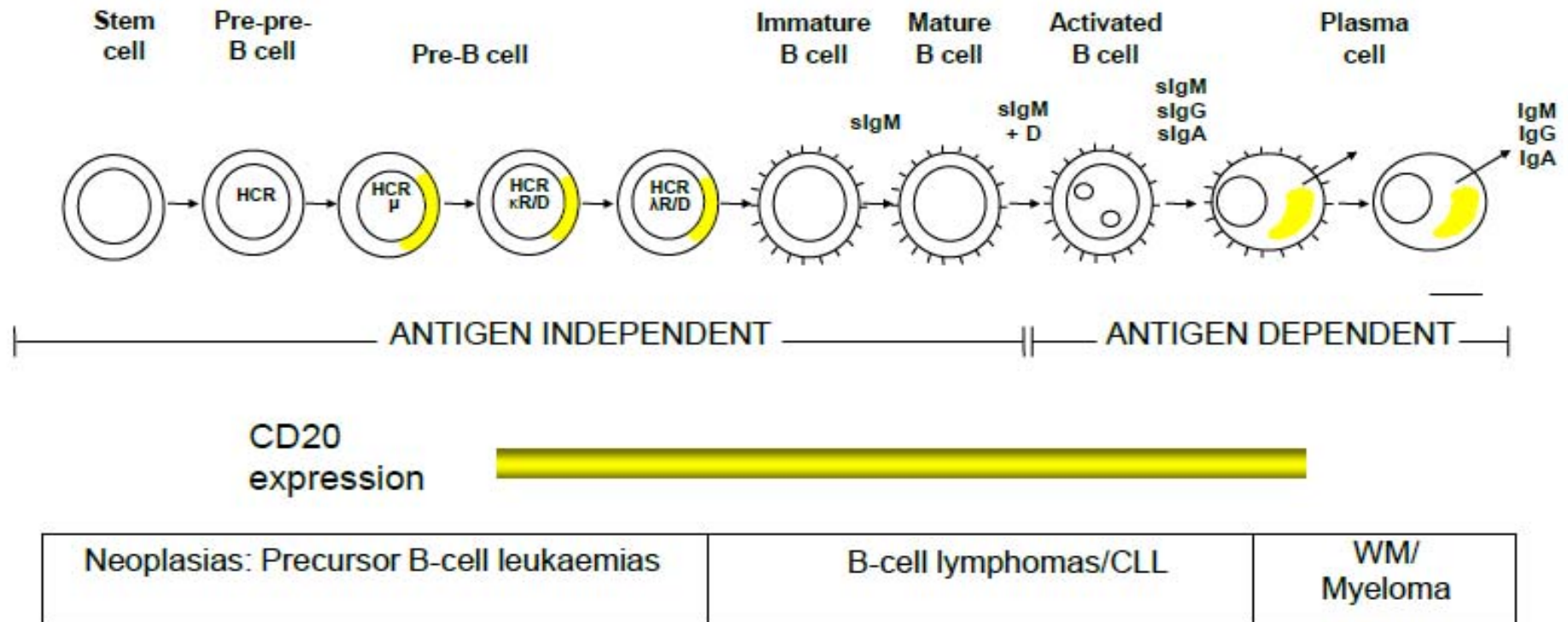
B) Rituximab (MabThera);

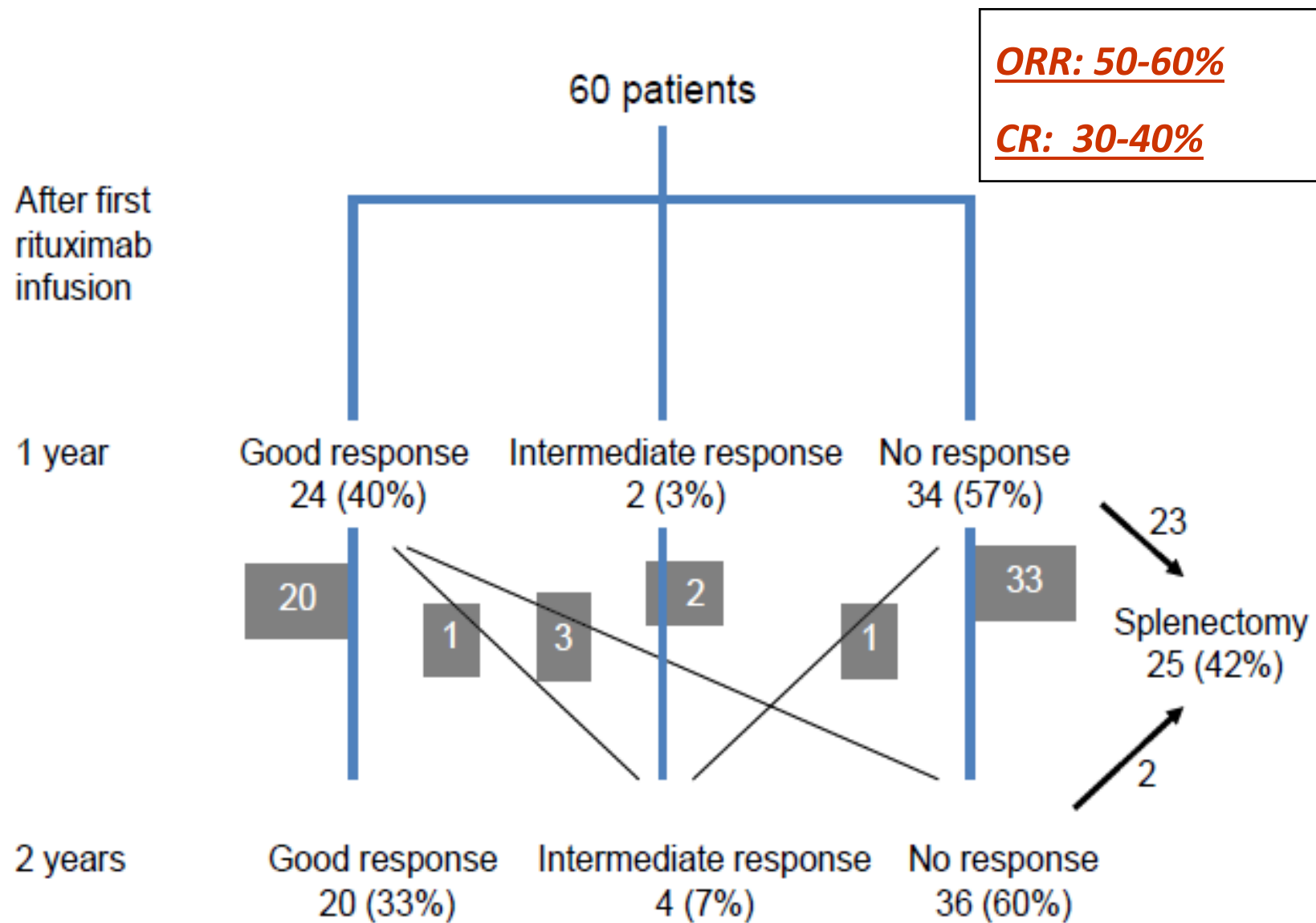
Γ) Ώσεις κορτικοστεροειδών;

Δ) Σπληνεκτομή;

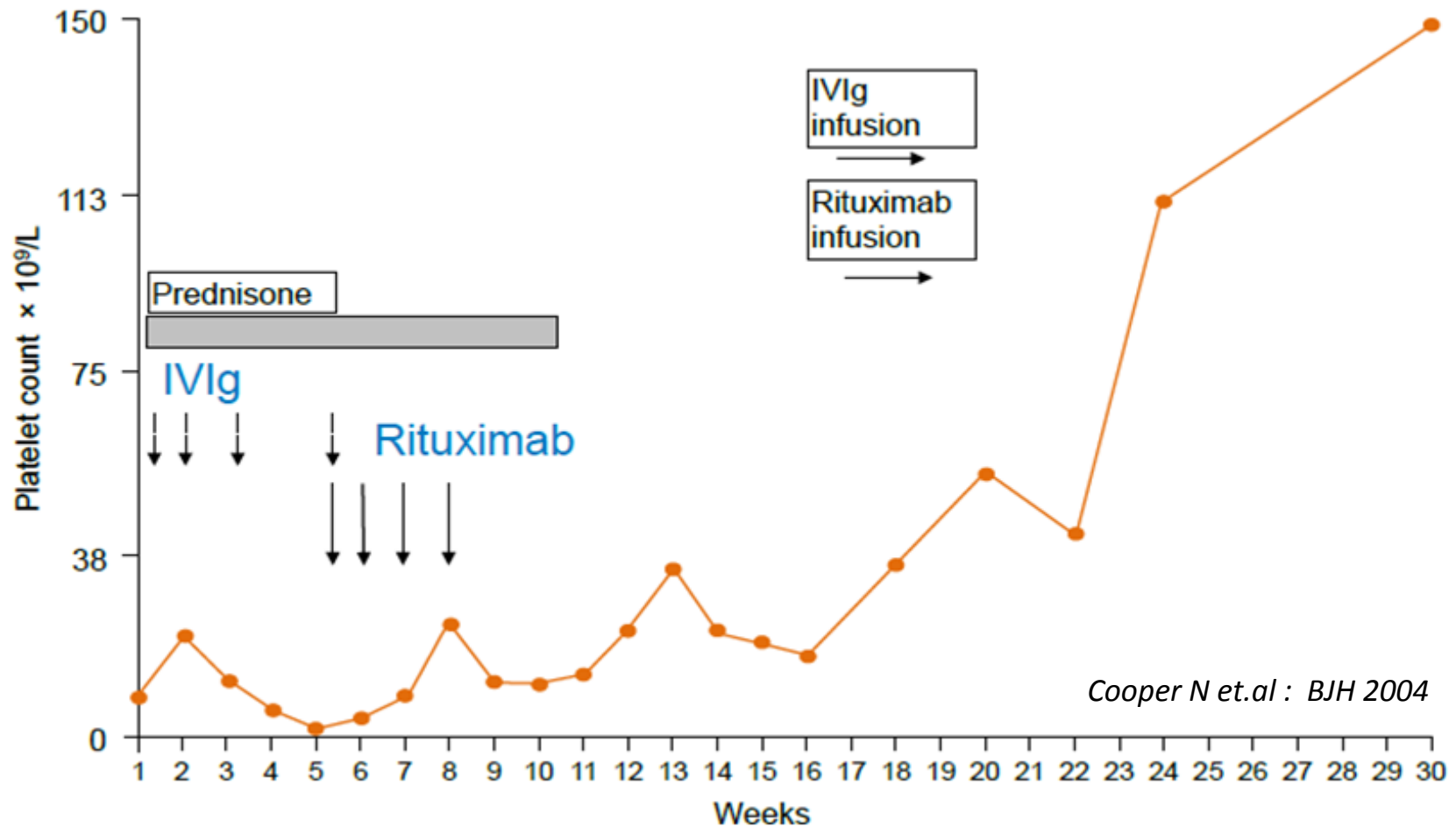
Ε) Ώσεις IV ανοσοσφαιρίνης;

Rituximab : CD20 antigen target of immunotherapy





Patients who receive rituximab earlier in their ITP course may possibly achieve better responses



Pilot study of 21 previously treated patients, rituximab + 3 cycles of HDDexa ➔ CR 52%, RR 62%

W Ghanima, R Elstrom, J Bussel : Hematologica 2011

Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients

N= 248 pts

Rituximab: 1g x 2 (d+1@d+15) or 375 mg/m²

Initial response: (152 pts) 61%

Response 24 months : (96 pts) 39%

Median time to relapse: 25 months

Multivariate analysis Response Rate :

ITP duration <1 year (odds ratio [OR] 2.02 (95% CI, 1.109-3.690) P 5 .02]

Previous CR to corticosteroids (OR 2.39 [1.002-5.712], P 5 .05)

M. Khellaf et.al ; Blood 2014

5 – yrs Relapse Free: 21%

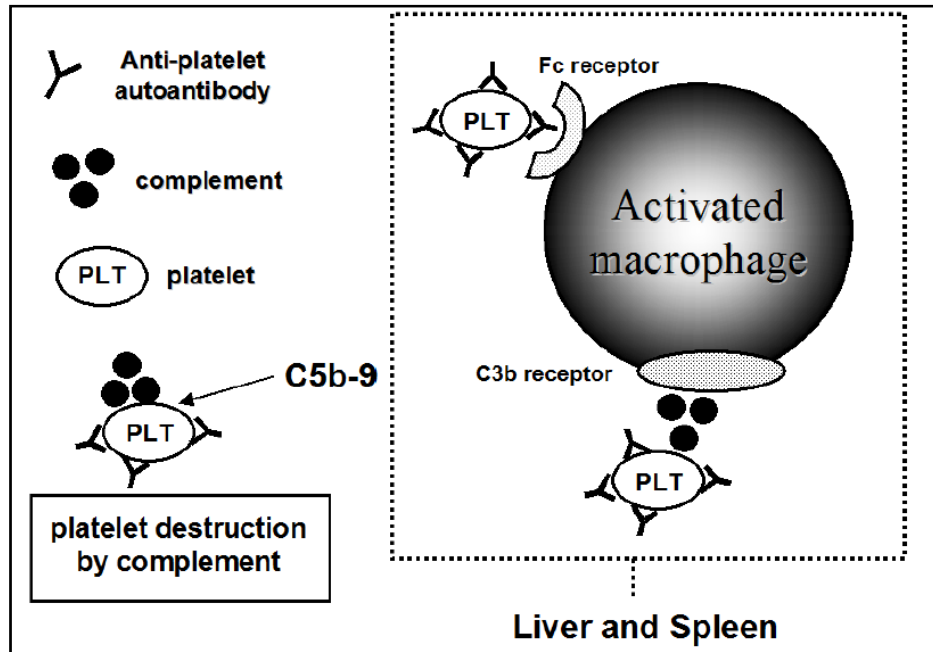
V.Patel et.al ; Blood 2012

Αγωνιστές TPO-R (Eltrombopag-Romiplostim)

TPO-RAs συνιστούν τη μόνη θεραπεία 2^{ης} γραμμής η οποία έχει μελετηθεί με τυχαιοποιημένες μελέτες . Ωστόσο και στις 2 μελέτες η ομάδα σύγκρισης ήταν placebo

Effi cacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial D.Kuter et.al ; Lancet 2008	Eff ect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura:a randomised, double-blind, placebo-controlled trial J.Bassel et.al ; Lancet 2009
63 splenectomised and 62 non-splenectomised Ptls <30.000/μl → >50.000/μl	73 pts vs 37 placebo Ptls <30.000/μl → >50.000/μl
ORR: non-splenectomized 88% splenectomized 79% 1-4 wk ptls < 30000/μl → >50000/μl	By d 15, more than 80% of patients receiving 50 or 75 mg of eltrombopag daily increased platelet
Adverse events in at least 20% of patients: headache, fatigue, epistaxis, rthralgia Treatment-related serious adverse events: increased bone marrow reticulin, <u>worsening thrombocytopenia upon discontinuation,</u> thrombosis Pregnancy or lactation	Adverse events in at least 20% of patients: Headache, Treatment-related serious adverse events: Increased bone marrow reticulin, <u>worsening thrombocytopenia upon discontinuation,</u> Thrombosis, Liver function abnormalities in 13% (black-box warning) Pregnancy or lactation 5% of the patients discontinued therapy because of side effects J.Bassel et.al Blood 2009
Sustained response up to 4 y with continual administration of the drug	Sustained response up to 1.5 y with continual administration of the drug

Σπληνεκτομή : Θεραπεία με τη καλύτερη ανταπόκριση για την ITP



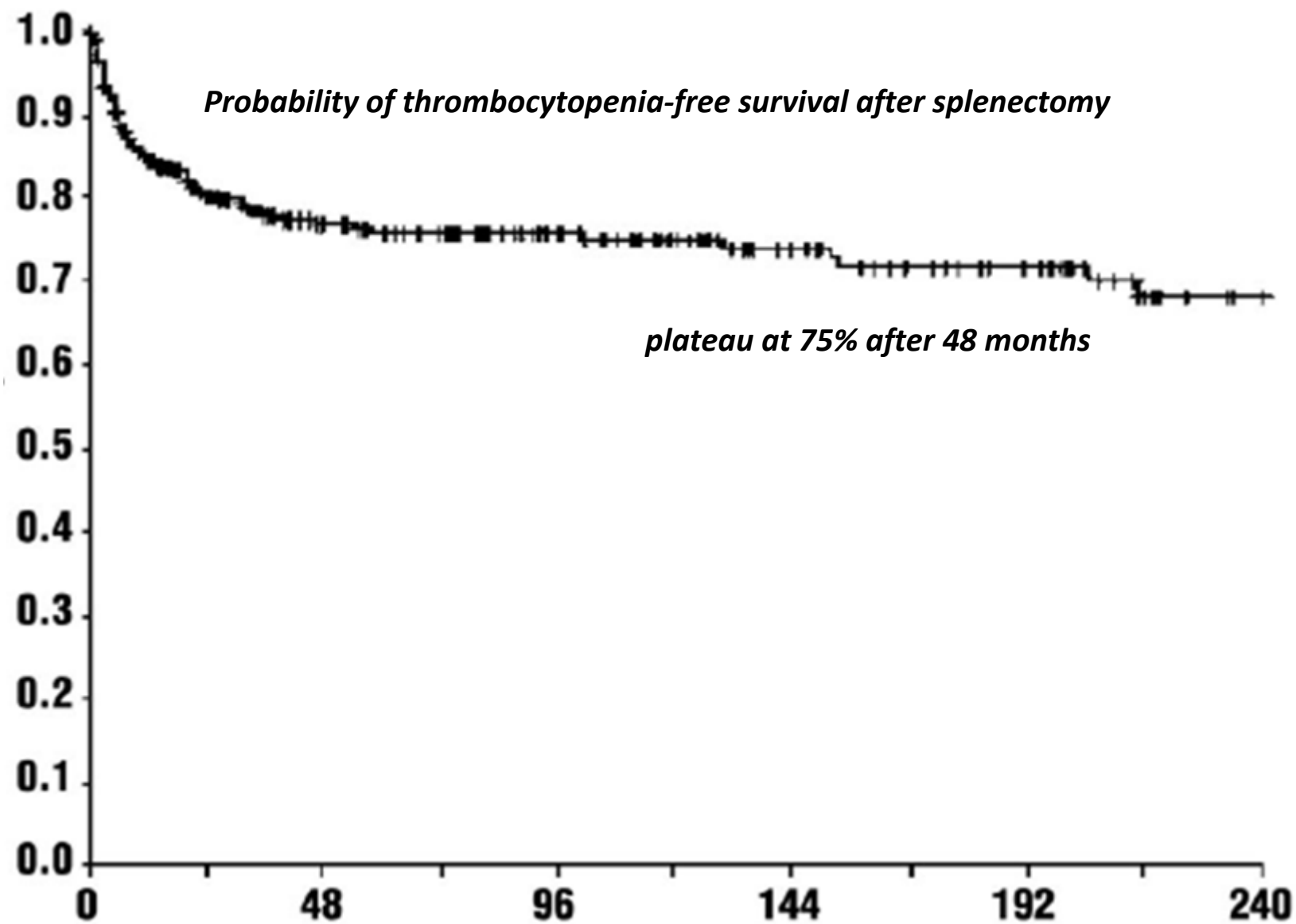
Η Σπληνεκτομή όχι νωρίτερα από **12 μήνες** από τη διάγνωση (χρόνια ITP), εκτός εάν βαριά ανθεκτική ITP

Ταχεία ανταπόκριση: 80% εντός 1^{ης} εβδομάδας

Υποτροπή: 15% εντός 1^{ου} έτους

Σε περίπτωση επιθυμίας για κύηση

Σε περίπτωση υποτροπής δεν περιορίζει την ανταπόκριση σε άλλες θεραπείες διάσωσης



Θνητότητα : 1% ανοικτή σπληνεκτομή

0,2% λαπαροσκοπική σπληνεκτομή

Schwartz J. et.al Am J Hematol 2003

Kojouri K. et.al Blood 2004

<i>Mortality risk in splenectomised patients: A Danish population-based cohort study</i>		
<i>Mortality risk: Splenectomised (3.810) pts vs general population (38.120) vs matched indication cohort (8.310)</i>		
<i>Splenectomized >70 yrs: 2.171 (57%)</i>		
<i>ITP</i>		<i>RR</i>
≤90 days	<i>Splenectomised vs General population</i>	33,6
91–365		1,7
>365		1,4
≤90 days	<i>Splenectomised vs matched indication cohort</i>	2,3
91–365		0,5
>365		0,4

American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011

We recommend:

Splenectomy for patients who have failed corticosteroid therapy (grade 1B).

Thrombopoietin receptor agonists for patients at risk of bleeding ***who relapse after splenectomy*** or who have a ***contraindication to splenectomy*** and who have failed at least one other therapy (grade 1B).

We suggest:

Thrombopoietin receptor agonists may be considered for patients at risk of bleeding who have failed one line of therapy such as corticosteroids or IVIg and who have ***not had splenectomy*** (grade 2C).

Rituximab may be considered for patients at risk of bleeding who have failed one line of therapy such as corticosteroids, IVIg, or splenectomy (grade 2C).

Ερ.20

Ασθενής γυναίκα 19 ετών διαγνώστηκε πριν 1 ½ έτος με ITP με PL: 12.000/μλ.

Αρχική θεραπεία Prednisone → Πλήρης ανταπόκριση → Φάση διακοπής → Υποτροπή.

2^{ης} γραμμής θεραπείας: Επανεπιλημμένοι κύκλοι Κορτικοειδών → Υποτροπή.

Θέλει να <<απαλλαγεί>> από τη νόσο, της προτάθηκε ως λύση η σπληνεκτομή.

Προσέρχεται για 2^η γνώμη πριν υποβληθεί σε σπληνεκτομή.

Τι θα προτείνατε στην ασθενή σαν θεραπεία με μακροχρόνια ανταπόκριση;

A) Αγωνιστές του υποδοχέα θρομβοποιητίνης (Romiplostim , Eltrombopag) ;

B) Rituximab (MabThera);

Γ) Ώσεις κορτικοστεροειδών;

Δ) Σπληνεκτομή;

Ε) Ώσεις IV ανοσοσφαιρίνης;

Ερ.21

Ασθενής 20 ετών σε έλεγχο ρουτίνας, αιμοπετάλια 25.00/μl.

Ιστορικό: Ήπιες διαλείπουσες επιστάξεις, αυτοπεριοριζόμενες.

Καμία αιμορραγική εκδήλωση. Όχι μηνορραγίες. Όχι χειρουργικές επεμβάσεις.

Στη παιδική ηλικία θρομβοπενία με ασαφή διάγνωση «ITP», με περιοδικές θεραπείες με Prednisone χωρίς ουσιαστική ανταπόκριση.

Οικογενειακό ιστορικό θρομβοπενίας, απώλειας ακοής και η μητέρα της ΧΝΑ.

ΑΕ:(-), Σπλήν & Λεμφαδένες: Αψηλάφητοι

PLTs:30.000/μL , Λευκά , Hb, Hct κτφ PT, INR, aPTT, Fib: κτφ , FVIII, vWF,

δραστικότητα Ristocetin CoF, πολυμερή vWF: κτφ

Επίχρισμα ΠΑ: Μεγάλα PLTs, όχι αρθροίσεις , ≈ 80.000/μL.

Ερυθρά κτφ , λευκοκυτταρικά έγκλειστα.

Που μπορεί να στηρίξετε τη διάγνωση πιθανής θρομβοπενίας συγγενούς αιτιολογίας;

A) Θρομβοπενία ασαφούς αιτιολογίας;

B) Ιστορικό θρομβοπενίας σε μέλη της οικογένειας ;

Γ) Σε κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα για σύνδρομα συγγενών θρομβοπενιών ;

Δ) Β+ Γ ;

Ε) Όλα τα ανωτέρω ;

Οι συγγενείς θρομβοπενίες αποτελούν μία ομάδα ετερογενών διαταραχών

Διαπιστώνονται αρκετά διακριτές γενετικές ανωμαλίες

Κλινική εικόνα: Θρομβοπενία ± χαρακτηριστικά σύνδρομα ± λειτουργικές ανωμαλίες

Συγγενής θρομβοπενία : ΔΔ για κάθε θρομβοπενία ασαφούς αιτιολογίας

Βασική η μελέτη ΠΑ: Μέγεθος αιμοπεταλίων- Μακροθρομβοπενία

Λευκοκυτταρικά έγκλειστα σε ΜΥΗ9 σχετιζόμενες διαταραχές (Döhle-like bodies)

Ιστορικό: Θρομβοπενία στη νεογνική ηλικία

Θρομβοπενία στην οικογένεια ή σχετιζόμενα σύνδρομα

Σημασία: Διαπίστωση σε εφηβική ή νεανική ηλικία

Ποικίλλει η προδιάθεση για αιμορραγία → συνήθως όχι σοβαρή

Λανθασμένη διάγνωση και θεραπεία ITP (κορτικοειδή-σπληνεκτομή)

Προδιάθεση για αιματολογικές κακοήθειες

	Inheritance pattern	Gene mutation	Syndrome association	Potential associated findings
Large platelets				
MYH9-related disorders	AD	<i>MYH9</i>	Variable	Hearing loss, renal disease, cataracts, leukocyte inclusions
Velocardiofacial syndrome/22q11.2 deletion syndrome	AD	<i>22q11.2</i>	Yes	Facial dysmorphism, cardiac abnormalities, thymic aplasia, hypocalcemia
Type IIB von Willebrand disease	AD	<i>VWF</i>	No	
<i>TUBB1</i> -related macrothrombocytopenia	AD	<i>TUBB1</i>	No	
<i>ACTN1</i> -related thrombocytopenia	AD	<i>ACTN1</i>	No	
Gray platelet syndrome	AR or AD	AR- <i>NBEAL2</i> AD- <i>GFI1B</i>	No	Myelofibrosis, splenomegaly
<i>ITGA2B/ITGB3</i> -related thrombocytopenia	AR or AD	<i>ITGA2B/ITGB3</i>	No	
Bernard-Soulier syndrome	AR	<i>GP9, GP1BA/B</i>	Possible in 22q deletion	Potentially as in velocardiofacial syndrome
Thrombocytopenia due to <i>PRKACG</i> gene mutation	AR	<i>PRKACG</i>	No	
Thrombocytopenia due to sitosterolemia	AR	<i>ABCG5/8</i>	Yes	Xanthomas, accelerated atherosclerosis, red cell stomatocytosis
Thrombocytopenia ± dyserythropoietic anemia	X-linked	<i>GATA1</i>	No	Abnormal erythrocytes
Thrombocytopenia with beta-thalassemia	X-linked	<i>GATA1</i>	No	Presence of beta-thalassemia
<i>FLNA</i> -related thrombocytopenia	X-linked	<i>FLNA</i>	Possible	Cardiac, neuronal, bone, and intestinal abnormalities
Normal size platelets				
Amegakaryocytic thrombocytopenia with radioulnar synostosis	AD	<i>HOXA11</i>	Yes	Radioulnar synostosis
Familial platelet disorder with predisposition to acute myeloid leukemia	AD	<i>RUNX1</i>	No	Increased risk of myelodysplasia/acute myeloid leukemia
Jacobsen/Paris-Trousseau syndrome	AD	<i>FLII</i>	Yes	Facial dysmorphism, developmental delay, abnormalities of heart, intestinal, or genitourinary systems
<i>ANKRD26</i> -related thrombocytopenia	AD	<i>ANKRD26</i>	No	Possible increased leukemia risk
<i>CYCS</i> -related thrombocytopenia	AD	<i>CYCS</i>	No	
Platelet-type von Willebrand disease	AD	<i>VWF</i>	No	
Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia	AR	<i>MPL</i>	No	
Thrombocytopenia-absent radius syndrome	AR	<i>RBM8A</i>	Yes	Absent radius bone
Small platelets				
Wiskott-Aldrich syndrome/x-linked thrombocytopenia	X-linked	<i>WASP</i>	Yes	Eczema, immunodeficiency

AD autosomal dominant, AR autosomal recessive

Ερ.21

Ασθενής 20 ετών σε έλεγχο ρουτίνας, αιμοπετάλια 25.00/μl.

Ιστορικό: Ήπιες διαλείπουσες επιστάξεις, αυτοπεριοριζόμενες.

Καμία αιμορραγική εκδήλωση. Όχι μηνορραγίες. Όχι χειρουργικές επεμβάσεις.

Στη παιδική ηλικία θρομβοπενία με ασαφή διάγνωση «ITP», με περιοδικές θεραπείες με Prednisone χωρίς ουσιαστική ανταπόκριση.

Οικογενειακό ιστορικό θρομβοπενίας, απώλειας ακοής και η μητέρα της ΧΝΑ.

ΑΕ:(-), Σπλήν & Λεμφαδένες: Αψηλάφητοι

PLTs:30.000/μL , Λευκά , Hb, Hct κτφ PT, INR, aPTT, Fib: κτφ , FVIII, vWF, δραστικότητα Ristocetin CoF , πολυμερή vWF: κτφ

Επίχρισμα ΠΑ: Μεγάλα PLTs, όχι αρθροίσεις , ≈ 80.000/μL.

Ερυθρά κτφ , λευκοκυτταρικά έγκλειστα.

Που μπορεί να στηρίξετε τη διάγνωση πιθανής θρομβοπενίας συγγενούς αιτιολογίας;

A) Θρομβοπενία ασαφούς αιτιολογίας;

B)Ιστορικό θρομβοπενίας σε μέλη της οικογένειας ;

Γ) Σε κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα για σύνδρομο συγγενών θρομβοπενιών ;

Δ) B+ Γ ;

E) Όλα τα ανωτέρω ;

Ερ.22

Οι θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με συγγενείς θρομβοπενίες περιλαμβάνουν.

Α) Μετάγγιση αιμοπεταλίων;

Β) Αγωνιστές υποδοχέων θρομβοποιητίνης (R-TPO);

Γ) Σπληνεκτομή;

Δ) Αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων;

Ε) Όλες οι ανωτέρω;

➤ **Μεταγγίσεις αιμοπεταλίων** σε περίπτωση σοβαρής αιμορραγίας , τραύμα , χειρουργική επέμβαση κτλ ➔ καθιερωμένη θεραπεία

➤ **HLA- συμβατά αιμοπετάλια** ➔ αποφυγή αλλοανοσοποίησης

➤ **Eltrombopag** : Σε θρομβοπενία σχετιζόμενη με **διαταραχές ΜΥΗ9**, συμπεριλαμβανομένης και χειρουργικής προετοιμασίας
Άγνωστη η αποτελεσματικότητα –ασφάλεια σε άλλες διαταραχές

➤ **Σπληνεκτομή** : Αναποτελεσματική .

Εξαίρεση σ. **Wiskott-Aldrich** ➔ εξομάλυνση της θρομβοπενίας + αύξηση OS σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αλλοΜΑΚ

➤ **ΑλλοΜΑΚ**: Σε περιπτώσεις με σοβαρή απειλητική αιμορραγία

Ερ.22

Οι θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με συγγενείς θρομβοπενίες περιλαμβάνουν.

A) Μετάγγιση αιμοπεταλίων;

B) Αγωνιστές υποδοχέων θρομβοποιητίνης (R-TPO);

Γ) Σπληνεκτομή;

Δ) Αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων;

Ε) Όλες οι ανωτέρω;

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ